



Agnieszka Krogul

**WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE
ORAZ AKTYWNOŚĆ KATALITYCZNA I CYTOTOKSYCZNA
KOMPLEKSÓW PALLADU Z POCHODNYMI PIRYDYNY**

Praca doktorska wykonana
w Pracowni Fizykochemicznych
Podstaw Technologii Chemicznej
Wydziału Chemii
Uniwersytetu Warszawskiego
pod kierunkiem
dr hab. Grzegorza Litwinienko

Warszawa, 2012

*Pani Dr Jadwidze Skupińskiej
składam serdeczne podziękowania
za cenne uwagi, opiekę naukową,
oraz życzliwość i wsparcie.*

*Panu Dr Grzegorzowi Litwinienko
składam wyrazy wdzięczności
za wszechstronną pomoc, opiekę naukową
oraz życzliwość i cierpliwość.*

*Dziękuję także Koleżankom i Kolegom
z Pracowni Fizykochemicznych Podstaw
Technologii Chemicznej
za wszelką pomoc
oraz stworzenie życzliwej atmosfery.*

*Najbliższym
dziękuję za wsparcie oraz cierpliwość
i wyrozumiałość podczas pisania tej pracy.*

Praca została częściowo sfinansowana ze środków Narodowego Centrum Nauki na podstawie decyzji nr DEC-2011/01/N/ST5/02011 (badania opisane w Rozdziałach: II.7, II.9.4 i II.10) oraz ze środków budżetowych na naukę w latach 2012-2013, w ramach programu MNiSW „Juventus Plus” (badania opisane w Rozdziałach II.6, II.8 oraz II.9.3)

Dziękuję za wsparcie w ramach projektu: Potencjał naukowy wsparciem dla gospodarki Mazowsza – stypendia dla doktorantów 2011 ze środków EFS i POKL.

CEL PRACY

Kompleksy palladu(II) są katalizatorami wielu procesów organicznych a badania kinetyki i mechanizmów reakcji przebiegających z udziałem tego typu katalizatorów mają fundamentalne znaczenie dla rozwoju zaawansowanych technologii chemicznych jak i dla rozwoju chemii jako dziedziny nauki. Katalizatory palladowe (zawierające pallad jako atom centralny) znajdują coraz więcej zastosowań, jednak w wielu procesach stosowane są w sposób intuicyjny – do tej pory nie poznano dokładnego mechanizmu ich działania.

Celem ogólnym pracy doktorskiej było zbadanie katalitycznego działania serii kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ (gdzie: Py = pirydyna; X = CH_3 lub Cl; n = 0-2) w ważnych przemysłowo modelowych reakcjach karbonylowania aromatycznych nitrozwiązków i amin. Poszukiwano związków struktury geometrycznej, elektronowej oraz stabilności termicznej kompleksów palladu z ich aktywnością katalityczną w następujących wieloetapowych procesach:

- karbonylowania nitrobenzenu do N-fenylokarbaminianu etylu za pomocą CO,
- karbonylowania mieszaniny nitrobenzenu i aniliny do N-fenylokarbaminianu etylu,
- karbonylowania nitrobenzenu do aniliny mieszaniną CO/ H_2O ,
- karbonylowania aniliny przy użyciu mieszaniny CO/ O_2 .

Cztery wymienione powyżej procesy były prowadzone w obecności układu katalitycznego składającego się z katalizatora właściwego, jakim były kompleksy palladu $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ (gdzie: Py = pirydyna; X = CH_3 lub Cl; n = 0-2) oraz kokatalizatora czyli mieszaniny Fe, I_2 oraz X_nPy .

Cel ogólny, jakim było poznanie mechanizmu działania katalizatorów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ wiązał się z realizacją czterech celów szczegółowych, którymi były:

- badania fizykochemiczne pochodnych pirydyny X_nPy , w tym określenie zasadowości heterocyklicznych amin stosowanych jako ligandy kompleksujące pallad,
- synteza serii dwunastu kompleksów palladu(II) z ligandami pirydynowymi o różnej mocy elektronodonorowej oraz różnych zawadach sterycznych,
- badanie struktury, reaktywności i stabilności kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ z wykorzystaniem metod rentgenograficznych, termoanalitycznych, spektroskopowych oraz obliczeń teoretycznych,
- badania aktywności katalitycznej serii kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ w ważnych przemysłowo modelowych reakcjach karbonylowania nitrobenzenu i aniliny.

Badania właściwości fizykochemicznych oraz aktywności katalitycznej kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ poszerzono o cykl eksperymentów zmierzających do wyznaczenia aktywności cytotoksycznej tych kompleksów przeciw wybranym liniom nowotworowym: białaczki ludzkiej oraz nowotworu prostaty i nowotworu piersi. Celem tej części projektu badawczego było poszukiwanie związku czynników geometrycznych i elektronowych z aktywnością cytotoksyczną kompleksów palladu(II).

SPIS TREŚCI

I. CZĘŚĆ LITERATUROWA	1
I.1. Wprowadzenie	1
I.1. Widma elektronowe związków koordynacyjnych palladu(II)	3
I.2. Stabilność termiczna kompleksów palladu(II) z różnymi ligandami	5
I.3. Karbonylowanie aromatycznych nitrozwiązków oraz amin	9
I.3.1. Karbonylowanie aromatycznych nitrozwiązków	10
I.3.1.1. Synteza izocyjanianów	12
I.3.1.2. Synteza karbaminiamów	14
I.3.1.3. Synteza moczników	22
I.3.1.4. Synteza amin	24
I.3.2. Reakcje karbonylowania aromatycznych amin	32
I.4. Aktywność cytotoksyczna związków koordynacyjnych metali grup przejściowych.....	41
I.4.1. Cisplatyna i jej pochodne	43
I.4.2. Związki kompleksowe palladu(II).....	45
II. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	50
II.1. Wybór obiektów do badań	52
II.2. Aparatura.....	54
II.3. Metodologia badań.....	56
II.3.1. Synteza kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$	56
II.3.2. Opis procedur karbonylowania	56
II.3.3. Reakcja wymiany ligandów Py w kompleksie PdCl_2Py_2 przez PhNH_2	58
II.3.4. Pomiary zasadowości pochodnych pirydyny	58
II.3.5. Analiza termiczna.....	59
II.3.6. Badanie ilości CO_2 powstałego w reakcji karbonylowania aniliny	60
II.3.7. Pomiary cytotoksyczności.....	60
II.3.8. Obliczenia teoretyczne widm UV-Vis oraz stanów przejściowych.....	64
II.4. Wstęp do prezentacji i dyskusji wyników	65
II.5. Zasadowość ligandów X_nPy	66
II.6. Struktura kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$	68
II.6.1. Prezentacja wyników	68
II.6.2. Omówienie i dyskusja	72
II.7. Widma UV-Vis ligandów X_nPy i kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$	77

II.7.1. Prezentacja wyników	77
II.7.2. Omówienie i interpretacja	80
II.8. Analiza termiczna kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$	89
II.8.1. Prezentacja wyników	89
II.8.2. Dyskusja wyników	93
II.9. Badania aktywności katalitycznej kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$	102
II.9.1. Karbonylowanie nitrobenzenu	102
II.9.2. Karbonylowanie mieszaniny aniliny i nitrobenzenu	106
II.9.3. Redukcja nitrobenzenu mieszaniną $\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$	110
II.9.4. Karbonylowanie aniliny w obecności tlenu	114
II.9.4.1. Produkty uboczne karbonylowania aniliny za pomocą CO/O_2	115
II.9.4.2. Wyniki badań dotyczących optymalizacji warunków procesu	116
II.9.5. Proponowane mechanizmy badanych reakcji karbonylowania	128
II.9.5.1. Mechanizm karbonylowania NB do FKE	128
II.9.5.2. Mechanizm redukcji NB do AN mieszaniną $\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$	131
II.9.5.3. Mechanizm karbonylowania AN do DFM mieszaniną CO/O_2	132
II.10. Wyniki badań aktywności cytotoksycznej kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$	134
III. PODSUMOWANIE	141
WNIOSKI KOŃCOWE	147
WYKAZ WAŻNIEJSZYCH SKRÓTÓW I SYMBOLI STOSOWANYCH	
W PRACY	150
SPIS LITERATURY	151

I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

I.1. Wprowadzenie

Związki koordynacyjne palladu(II) z N-heterocyklicznymi ligandami cieszą się ogromnym zainteresowaniem ze względu na wysoką aktywność katalityczną w procesach polimeryzacji [1-3] i karbonylowania [4-9], a także w reakcjach Suzuki-Miyaura, Hecka, Sonogashira, Negishi, Stille'ego [10,11]. Przykładem karbonylowania katalizowanego przez związki Pd(II) jest karbonylowanie aromatycznych nitro związków i amin [12-24]. Badania kinetyki i mechanizmów reakcji przebiegających z udziałem tego typu katalizatorów mają fundamentalne znaczenie dla rozwoju chemii organicznej i rozwoju zaawansowanych, przyjaznych dla środowiska nowych technologii [7,9,18,20,25]. Badania procesów katalizowanych związkami kompleksowymi palladu dostarczają cennych informacji na temat działania katalizatora (związku koordynacyjnego) a także mechanizmu badanego procesu [26]. Najczęściej badanymi i opisywanymi kompleksami palladu(II) są związki koordynacyjne Pd(II) z ligandami N-donorowymi. Typowymi ligandami zawierającymi atom azotu są m. in. pirydyna, 2,2'-bipirydyna, fenantrolina oraz ich pochodne [27-33]. Podejmowane są próby korelacji trwałości, struktury geometrycznej i elektronowej związków koordynacyjnych z ich aktywnością katalityczną i selektywnością w badanych reakcjach. W wielu pracach opisywane są katalizatory palladowe, w których skład wchodzi ligandy o stosunkowo skomplikowanej strukturze takie jak: chelatujące ligandy skoordynowane do jonu Pd^{2+} za pośrednictwem trzech atomów (ang. *pincer groups*); ligandy będące połączeniem N-donorowej pirydyny i C-donorowego karbenu; pseudorotaksany; kleszczowe ligandy zawierające pierścień pirydynowy, np.: bis(2-pirydino)amina itp. [34-36]. Skomplikowana struktura kompleksów z wymienionymi ligandami jest przeszkodą w zastosowaniu na skalę przemysłową, co uzasadnia prowadzenie badań z wykorzystaniem kompleksów Pd(II) zawierających ligandy o stosunkowo prostej strukturze jak np. pirydyna.

Większość badań dotyczących struktury związków koordynacyjnych polega na poszukiwaniu zależności między strukturą kompleksu a jego właściwościami fizykochemicznymi i biologicznymi tzw. QSAR (ang. *Quantitative Structure-Activity Relationships*) [37], w tym aktywnością katalityczną jak i cytotoksyczną. Aktywność katalityczna kompleksu metalu zależy od gęstości elektronowej na atomie centralnym, zatem wprowadzając różne ligandy do sfery koordynacyjnej atomu centralnego można w prosty sposób modyfikować jego otoczenie a tym samym wpływać na jego aktywność, zarówno

katalityczną jak i cytotoksyczną. Nawet niewielka zmiana w strukturze ligandu może spowodować znaczną zmianę w aktywności cytotoksycznej [37,38] oraz katalitycznej kompleksu [23,39]. Biorąc pod uwagę, że w większości procesów katalitycznych metal jest zaangażowany w cykl reakcji redoks, gęstość elektronowa na atomie centralnym w znacznym stopniu wpływa na przebieg tych procesów [26]. Oprócz efektów elektronowych, związanych z obecnością podstawnika w pierścieniu aromatycznym ligandu, ważną rolę odgrywa czynnik steryczny – związany z rozmiarami podstawnika oraz jego pozycją w pierścieniu. W celu zrozumienia zależności między budową a aktywnością związków koordynacyjnych często stosowana jest analiza korelacyjna [40]. Zależność między logarytmami stałych szybkości bądź stałych równowagi reakcji organicznych jest opisana równaniami Hammetta:

$$\log k = \log k^0 + \rho\sigma \quad (1)$$

$$\log K = \log K^0 + \rho\sigma \quad (2)$$

gdzie: k i K są odpowiednio stałymi szybkości i równowagi dla reakcji zachodzących z udziałem związków aromatycznych podstawionych w pierścieniu aromatycznym w pozycji *meta* i *para*, k^0 i K^0 to odpowiednie wartości dla związku niepodstawionego, σ jest stałą podstawnika, natomiast ρ to parametr reakcji. Stała podstawnika, σ , jest miarą efektu polarnego (względem atomu wodoru) wywieranego przez podstawnik i nie zależy od rodzaju reakcji, podczas gdy parametr ρ zależy od rodzaju reakcji i od warunków jej przeprowadzenia (np. od temperatury i rozpuszczalnika) i jest miarą podatności reakcji na efekty polarne. Parametr ρ dostarcza pośrednio informacji na temat mechanizmu reakcji, ponieważ można na podstawie jego znaku (negatywny/pozytywny) wnioskować o podatności etapu determinującego szybkość procesu na zmiany gęstości elektronowej w centrum reakcji [40]. W badaniach procesów katalitycznych często stosuje się równania typu Hammetta [41], gdzie badane są wydajność, konwersja oraz liczba bądź częstość cykli katalitycznych, odpowiednio TON (ang. *Turnover number*) i TOF (ang. *Turnover frequency*).

Doniesienia literaturowe na temat wpływu ligandów pirydynowych na aktywność katalityczną kompleksów w reakcjach karbonylowania aromatycznych nitrozwiązków i amin dotyczą m. in.: *cis*-[Rh(CO)₂(X_nPy)₂]₂PF₆, [Rh(COD)(X_nPy)₂]₂PF₆, [Ir(COD)(X_nPy)₂]₂PF₆, (gdzie COD to 1,5-cyklooktadien a X_nPy oznacza pirydynę i jej mono- i dimetylowe pochodne). Kompleksy te zostały zastosowane jako katalizatory redukcyjnego karbonylowania nitrobenzenu za pomocą CO/H₂O [42-45]. Wpływ podstawnika metylowego w pierścieniu X_nPy na aktywność katalityczną kompleksu palladu podczas karbonylowania nitrobenzenu oraz aniliny do N-fenylkarbaminianów i N,N'-difenyloczynnika został zbadany przez Halligudiego jedynie dla połączeń Pd(CH₃COO)₂ z 3-metylopirydyną oraz

2,6 dimetylopirydyną [23], natomiast wpływ innych podstawników w pierścieniu pirydyny na aktywność kompleksów chlorku palladu z różnymi pochodnymi pirydyny został zbadany tylko w reakcji otrzymywania izocyjanianów [46]. Są to jednak badania jakościowe, nie opisujące mechanizmu ani kinetyki.

Pomimo, że kompleksy chlorków metali przejściowych z pirydyną były intensywnie badane w latach sześćdziesiątych ubiegłego stulecia [47,48], struktura koordynacyjna szeregu kompleksów MX_2L_2 z prostymi ligandami (gdzie: M = metal, X = halogen, L = pirydyna bądź jej pochodne) nie została szczegółowo zbadana. W literaturze opisanych jest jedynie kilka struktur kryształów kompleksów $PdCl_2$ z chlorowymi i metylowymi pochodnymi pirydyny [49-52], jednak do tej pory nikt nie przedyskutował wpływu podstawników w pierścieniu pirydyny na strukturę szeregu tego typu związków.

I.1. Widma elektronowe związków koordynacyjnych palladu(II)

Widma absorpcyjne kompleksów metali przejściowych w zakresie światła widzialnego i nadfioletu dostarczają ważnych informacji o strukturze elektronowej atomu centralnego, a pośrednio także o symetrii całego kompleksu oraz o strukturze ligandów [53-55]. W widmie absorpcyjnym związków koordynacyjnych można wyróżnić pasma charakterystyczne dla ligandów oraz pasma pochodzące od przejść elektronowych, w które zaangażowany jest atom centralny (atom metalu). Poniżej zostaną omówione niektóre najważniejsze wyniki dotyczące interpretacji widm przykładowych kompleksów palladu(II) z ligandami N-heterocyklicznymi.

Z danych literaturowych wynika, że widma UV-Vis kompleksów o strukturze płaskiej kwadratowej z ligandami aromatycznymi charakteryzują się występowaniem pasm w trzech zakresach widma. Pierwszy zakres, przy krótszych długościach fal, obejmuje pasma pochodzące od przejść między orbitalami wiążącymi π a antywiązącymi π^* ligandów czyli od przejść $\pi-\pi^*$. W drugim zakresie znajdują się pasma przejść $d\pi-\pi^*$ odpowiadające przeniesieniu ładunku między ligandem a atomem centralnym (ang. *Charge-Transfer*, CT). Trzeci zakres to pasma pochodzące od przejść d-d o najniższej energii, między rozszczepionymi orbitalami d atomu centralnego [10,56-60]. CT może wystąpić na dwa sposoby: z metalu na ligand $M \rightarrow L$ (ang. *Metal-Ligand-Charge-Transfer*; MLCT) lub z ligandu na metal (ang. *Ligand-Metal-Charge-Transfer*; LMCT). Przejścia $M \rightarrow L$ z przeniesieniem ładunku są dozwolone spinowo z singletowego stanu podstawowego na singletowy stan wzbudzony ($\Delta S = 0$) i zgodnie z regułą Laporte'a zachodzą pomiędzy

orbitalami metalu o charakterze d i orbitalami ligandów o charakterze π [55,61]. Liczba pasm odpowiadających przejściom między ligandem a metalem oraz między orbitalami d jest charakterystyczna dla danej symetrii kompleksu, dlatego widma UV-Vis dostarczają cennych informacji o strukturze związku koordynacyjnego.

Kvam i współpracownicy porównali właściwości spektroskopowe kompleksów platyny Pt(II) z 2-fenylpirydyną [Pt(ppy)AB] i 2-(2'-tienylo)pirydyną [Pt(tpy)AB], gdzie: A i B to ligandy: Cl^- , CN^- , 1,2-diaminoetan (en), 1,2-bis(fenylotio)etan (edt), 1,2-bis(difenylofosfino)etan (edp), *cis*-1,2-bis(difenylofosfino)eten (etdp) [62]. Intensywne pasma absorpcji w obszarze widzialnym oraz w zakresie bliskiego nadfioletu zostały przyporządkowane do dwóch typów dozwolonych przejść: w obrębie ligandu $^1\text{LL} (\pi_{\text{N-C}} \rightarrow \pi_{\text{N-C}}^*)$ i dozwolonych spinowo przejść z przeniesieniem ładunku od metalu do ligandu $^1\text{MLCT} (d_{\text{Pt}} \rightarrow \pi_{\text{N-C}}^*)$. Znacznie słabsze pasma w zakresie dłuższych fal zostały przypisane do spinowo wzbronionych przejść $^3\text{MLCT}$. Pasma o oscylacyjnej strukturze obserwowane w widmach absorpcyjnych [Py(tpy)AB] i [Pt(ppy)AB] przy liczbach falowych 1540, 1500, 1180 oraz 690 cm^{-1} pochodzą, zdaniem autorów, od wysokoenergetycznego drgania ligandów w cyklicznych kompleksach platyny. Obliczona z widma absorpcyjnego kompleksu [Pt(tpy)AB] wielkość rozszczepienia pasma pochodzącego od spinowo dozwolonych i spinowo wzbronionych przejść MLCT $5600 \pm 700 \text{ cm}^{-1}$ jest zgodna z przewidywanym rozszczepieniem około 5000 cm^{-1} , charakterystycznym dla przejść MLCT w cyklicznych kompleksach platyny(II) [63]. Zaobserwowano, że zamiana ligandu ppy na tpy w kompleksie platyny(II) powoduje przesunięcie pasm odpowiadających przejściom MLCT o około 3000 cm^{-1} w stronę niższych energii oraz współczynniki absorpcji dla [Pt(tpy)AB] są mniejsze w porównaniu do wartości dla [Pt(ppy)AB]. Uzyskane wyniki wskazują także, że w najniższym stanie wzbudzonym kompleksu [Pt(tpy)AB] największy udział ma przejście $\pi \rightarrow \pi^*$ charakterystyczne dla ligandu. Latham i współpracownicy wykonali widma elektronowe dla serii kompleksów $\text{M}(\text{dto})_2^{n-}$, gdzie M – Ni(II), Pd(II), Pt(II) i Au(III), dto^{2-} = anion ditioszczawianowy [59]. Badane kompleksy wykazują strukturę płaską kwadratową. W widmach niskospinowych kompleksów d^8 zawierających ligandy halogenowe, pojawiają się pasma pochodzące od przeniesienia ładunku (Charge-Transfer) z ligandu na metal ($\text{L} \rightarrow \text{M}$), natomiast dla kompleksów płaskich zawierających dwuatomowe, π -akceptorowe ligandy, charakterystyczne są niskoenergetyczne pasma $\text{M} \rightarrow \text{L}(\pi^*)$.¹ Przykładem kompleksu

¹ Przykładem jest widmo kompleksu $\text{Ni}(\text{CN})_4^{2-}$, na którym znajdują się trzy intensywne pasma pomiędzy 32,000 a $37,600 \text{ cm}^{-1}$, odpowiadające przejściu $\text{M} \rightarrow \text{CN}(\pi^*)$. Elektronowe widmo $\text{Ni}(\text{dto})_2^{2-}$ zawiera 5 intensywnych maksimów w obszarze od $16,000$ - $50,000 \text{ cm}^{-1}$ oraz niewielkie pasmo przy $17,700 \text{ cm}^{-1}$. Pasma przy $38,600 \text{ cm}^{-1}$

palladu(II), dla którego zarejestrowano widmo UV-Vis, jest $[\text{Pd}(\text{TPA})\text{Cl}]\text{ClO}_4$, gdzie TPA to $(\text{Py}-\text{CH}_2)_3\text{N}$ [65]. W omawianym związku atom centralny otoczony jest przez trzy atomy azotu i jeden atom chloru. Zaobserwowane na widmie (DMSO, 25°C) pasma przypisano przejściom $\pi-\pi^*$ ($\lambda_{\text{maks.}} = 272 \text{ nm}$; $\varepsilon = 2528 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), $\text{L}(\sigma) \rightarrow \text{M}$ ($\lambda_{\text{maks.}} = 338 \text{ nm}$, $\varepsilon = 485 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) oraz $\text{L}(\pi) \rightarrow \text{M}$ ($\lambda_{\text{maks.}} = 380 \text{ nm}$; $\varepsilon = 416 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

Pasma odpowiadające przejściom między ligandem a metalem zostały także zaobserwowane na widmach kompleksu Pd(II) z kleszczowymi ligandami koordynującymi metal za pośrednictwem atomu azotu i siarki [66]. Widma zarejestrowano w N,N-dimetyloformamidzie (DMF) a obecne na widmie pasma związane z przeniesieniem ładunku (CT) przypisano przejściom $\text{L}(\text{S}) \rightarrow \text{M}$ oraz $\text{L}(\text{N}) \rightarrow \text{M}$.

Pojawiające się na widmie kompleksu $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ z 3-MePy oraz 2,6-Me₂Py pasma CT pochodzą, zdaniem autorów, od przeniesienia ładunku z metalu na ligand ($\text{M} \rightarrow \text{L}$), ale dokładny kierunek przeniesienia ładunku nie został udowodniony [23]. Pomimo, że widma UV-Vis pochodnych pirydyny zostały zinterpretowane, to struktura elektronowa szeregu kompleksów MX_2L_2 z prostymi ligandami (gdzie: M = metal, X = halogenek, L = pirydyna bądź jej pochodne) nie zostały szczegółowo zbadane, dlatego przeprowadzenie szeregu systematycznych badań prostych kompleksów Pd(II) wydaje się być interesujące i może doprowadzić do uzyskania wyników, które umożliwią zaprojektowanie nowych związków o wyższej aktywności katalitycznej i cytotoksycznej.

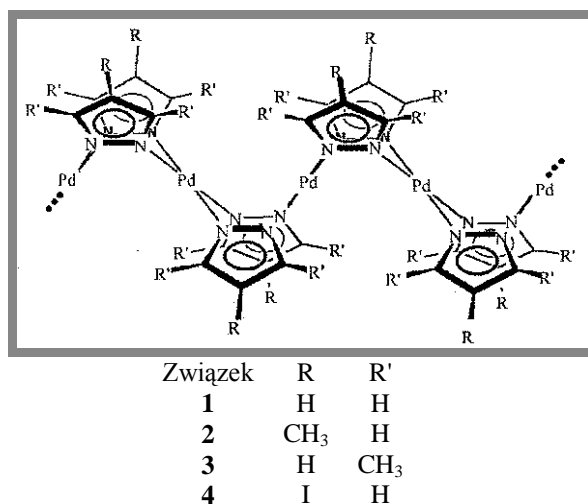
I.2. Stabilność termiczna kompleksów palladu(II) z różnymi ligandami

Badania trwałości termicznej kompleksów metali dostarczają informacji nie tylko o temperaturach rozkładu związków (pomiarы metodami skaningowej kalorymetrii różnicowej, DSC), ale również pozwalają określić kolejność odchodzenia poszczególnych ligandów (pomiarы termograwimetryczne i metodami różnicowej analizy termicznej, TGA/DTA). Trwałość termiczna kompleksów metali zależy przede wszystkim od rodzaju badanego związku. Stwierdzono, że stabilność kompleksów zawierających te same ligandy, zależy od kationu metalu i maleje w szeregu $\text{Pd(II)} > \text{Ni(II)} > \text{Cu(II)}$. Istotną rolę odgrywa

zostało przypisane przejściu $\text{L}(\pi) \rightarrow \text{L}(\pi^*)$. Pasma przy $19,900 \text{ cm}^{-1}$ oraz pasmo przy $17,700 \text{ cm}^{-1}$ zostały przypisane do przejść $\text{M} \rightarrow \text{L}(\pi^*)$. Pasma przy $33,400$ i $44,400 \text{ cm}^{-1}$ przypisano przejściu $\text{L} \rightarrow \text{M}$. Zgodnie z regułą parzystości przejścia d-d w kompleksach centrosymetrycznych są wzbronione, w wyniku czego niezwykle rzadko można je zaobserwować. Pierwsze dozwolone przejście w niskospinowym kompleksie Ni(II) o strukturze płaskiego kwadratu występuje przy tej samej liczbie falowej, przy której pojawia się pierwsze dozwolone przejście w niskospinowych kompleksach oktaedrycznych Co(III) [64]. W związku z tym pasmo przy $17,700 \text{ cm}^{-1}$ przypisano przejściu d-d. Struktury widm absorpcyjnych kompleksów: $\text{Pd}(\text{dto})_2^{2-}$, $\text{Pt}(\text{dto})_2^{2-}$ i $\text{Au}(\text{dto})_2^-$ są podobne do omówionego widma kompleksu $\text{Ni}(\text{dto})_2^{2-}$.

również rodzaj ligandu. Zauważono, że trwałość kompleksów tego samego metalu zależy od zawady sterycznej ligandów i maleje wraz z jej wzrostem [67].

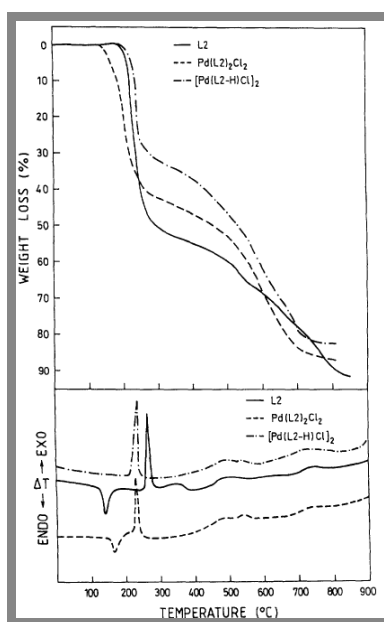
Analiza termogravimetryczna kompleksów palladu z pirazolem oraz pochodnymi pirazolu [68] (Rysunek 1) wykazała, że obecność podstawników w pozycjach 3- i 5- zmniejsza stabilność kompleksów. Jako końcowy produkt rozpadu tych związków otrzymano metaliczny pallad.



Rysunek 1. Kompleksy palladu(II) z pochodnymi pirazolu. Rysunek pochodzi z publikacji Netto i wsp. [68].

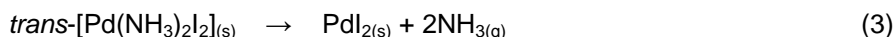
Porównując rozkład termiczny dwóch kompleksów palladu(II) o strukturze płaskiego kwadratu: o wzorze ogólnym PdL_2X_2 oraz cyklicznego kompleksu $[Pd(L-H)Cl]_2$ (gdzie $X = Cl, Br$; L = fosforoorganiczny ligand) wykazano, że rozkład obydwu związków przebiega kilkietapowo (Rysunek 2) [69]. Pierwszym etapem jest dehalogenacja połączona z destryfikacją, kolejne etapy pirolizy kompleksów prowadzą do mieszaniny produktów Pd i P_2O_5 . Podobna analiza przeprowadzona dla kompleksów $PdCl_2$ z chelatującymi ligandami – zasadami Schiffa zawierającymi atom siarki wykazała, że rozpad związku jest dwuetapowy [70], aż do całkowitego oddysocjowania ligandów i utworzenia jako produktu końcowego PdS .

Rozkład termiczny kompleksów palladu(II) z podstawionymi pirazynami [71,72] zaczyna się utratą jednej cząsteczki pirazyny i proces ten zachodzi znacznie łatwiej niż utrata kolejnej. Produktem rozkładu kompleksów chlorku palladu z pochodnymi pirazyny jest prawie wyłącznie metaliczny pallad [71] natomiast rozkład kompleksów jodku palladu z tymi samymi ligandami prowadzi do jodku palladu [72]. Rozkład jodku palladu z podstawionymi pirazynami przebiega jednoetapowo, podczas gdy rozkład kompleksów z niepodstawioną pirazyną składa się z kilku endotermicznych etapów.

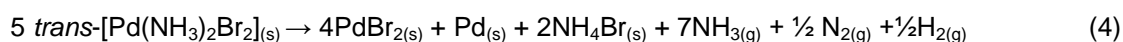


Rysunek 2. Krzywe DSC i TGA kompleksów PdL_2X_2 oraz $[\text{Pd}(\text{L-H})\text{Cl}]_2$. Wykres pochodzi z publikacji Tušek-Božić i wsp. [69].

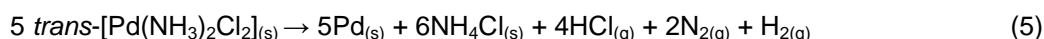
Metodą DTA zbadano stechiometrię kompleksów $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]\text{X}$, gdzie $\text{X} = 2\text{Cl}$, 2Br , 2I , 2NO_3 , SO_4 , i określono zależność mechanizmu rozkładu od temperatury, szybkości grzania i przepływu gazu [73]. Wszystkie kompleksy z wyjątkiem tych, które zawierają grupy nitrowe i sulfonowe, uwalniają w pierwszym etapie rozkładu dwie cząsteczki amoniaku, dając diaminowe kompleksy $\text{trans-}[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{X}_2]$ ulegające dalszemu rozkładowi ze stechiometrią zależną od rodzaju X ($= \text{Cl}$, Br , I). Reakcje rozpadu poszczególnych kompleksów przedstawiają równania od 3 do 5. Kompleks z jodem rozkłada się do jodku palladu i amoniaku:



Spodziewano się, że stechiometria rozkładu dla $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Br}_2$ powinna być podobna jak dla $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$. Jednak uzyskano odmienne wyniki, co tłumaczono częściową reakcją amoniaku z PdBr_2 (równanie 4).

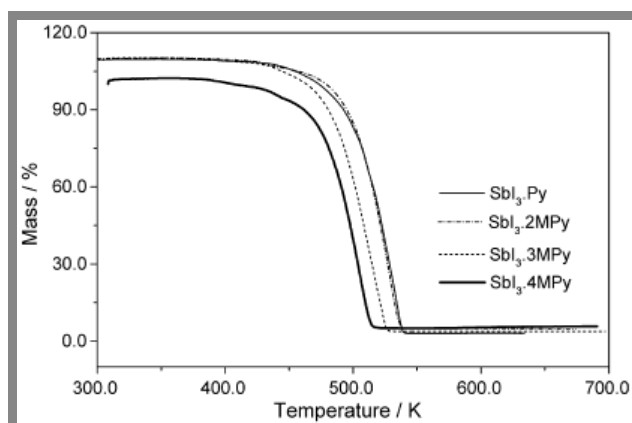


Kompleks $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ rozkłada się do kilku produktów a końcowym produktem jest metaliczny pallad:



Analiza termiczna kompleksów metali z podstawionymi pirydynami

Zbadano wpływ podstawników w pierścieniu pirydyny na mechanizm rozkładu kompleksów antymonu(III) [74] o wzorze ogólnym SbI_3L , gdzie $\text{L} = \text{Py}$, 2-, 3-, 4-MePy; MePy = metylopirydyna). Uzyskane krzywe TGA są przedstawione na Rysunku 3. Rozkład wszystkich kompleksów przebiegał jednoetapowo, z utratą masy w granicach 97-99%.



Rysunek 3. Krzywe TGA kompleksów jodku antymonu z podstawionymi pirydynami. Wykres pochodzi z publikacji Nobrega i wsp. [74].

Podobne wyniki otrzymano dla kompleksów jodku palladu z podstawionymi pirydynami [75]. Na krzywych DSC zaobserwowano tylko jeden endotermiczny pik odpowiadający równoczesnej utracie dwóch cząsteczek podstawionej pirydyny. Produktem rozkładu wszystkich kompleksów był jodek palladu. Bardziej złożony proces rozkładu zarejestrowano dla kompleksów chlorku kobaltu z podstawionymi pirydynami, gdzie XPy to 2-, 3-, 4-metylopirydyna, lub 2,6-dimetylopirydyna [76]. Kompleksy te rozkładały się kilkietapowo, z sumaryczną utratą dwóch, jednej, 1/3 lub 2/3 cząsteczki ligandu, dając chlorek kobaltu, jednak nie zawsze wszystkie etapy były obserwowane dla każdego kompleksu. Autorzy zaproponowali kolejność rozkładu badanych związków przedstawioną na Schemacie 1.

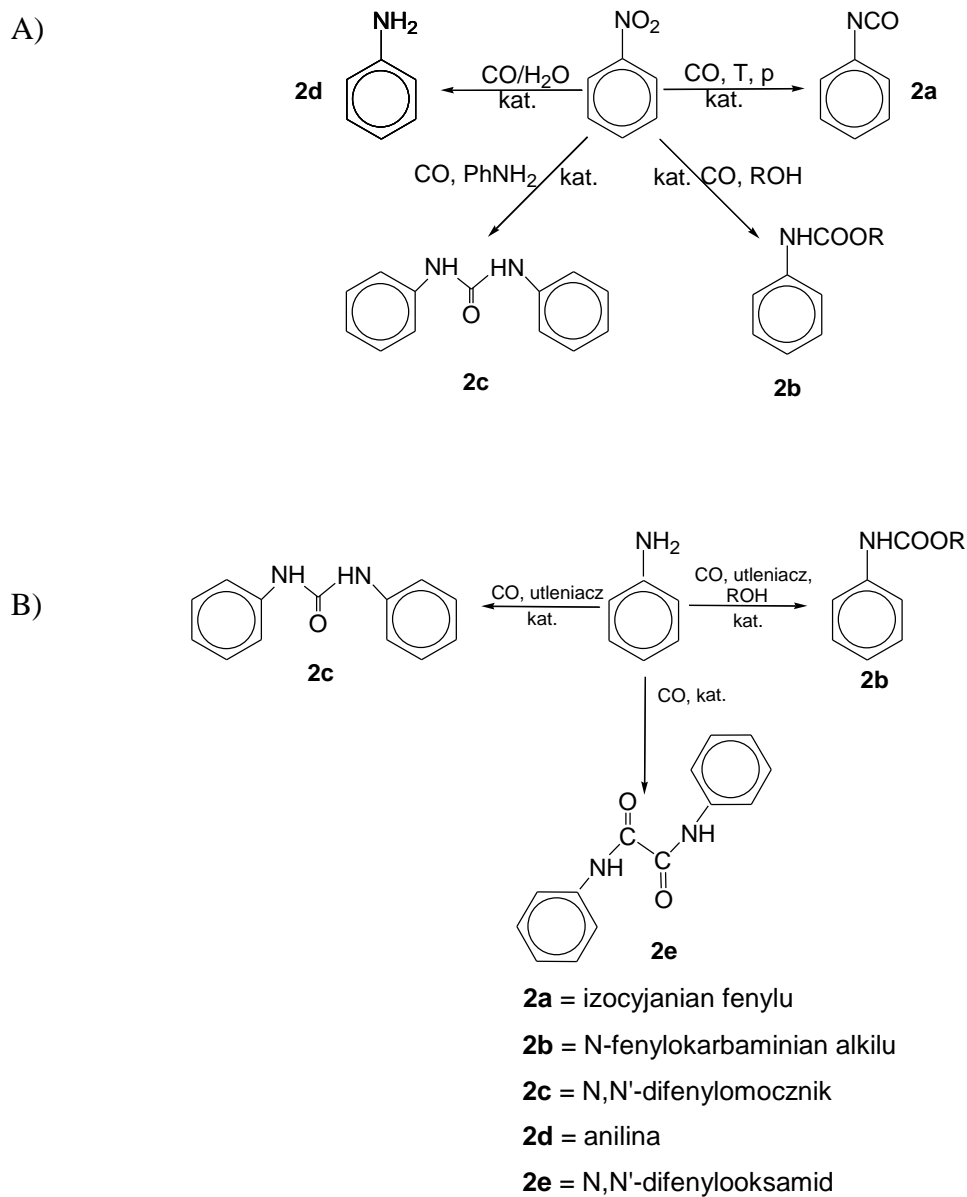


Schemat 1. Etapy rozkładu kompleksów chlorku kobaltu z podstawionymi pirydynami [76].

Podsumowując powyższe dane literaturowe należy stwierdzić, że mechanizm termicznego rozkładu związków koordynacyjnych zależy od rodzaju ligandu oraz rodzaju metalu.

I.3. Karbonylowanie aromatycznych nitrowiązków oraz amin

W wyniku katalitycznego karbonylowania aromatycznych nitrowiązków i amin tlenkiem węgla(II) w obecności kompleksów Pd(II) uzyskiwana jest szeroka gama ważnych dla przemysłu produktów i półproduktów: izocyjanianów, karbaminianów, moczników oraz amin [7,8,18,20,39]. Na Schemacie 2A przedstawiono typowe produkty reakcji karbonylowania modelowego nitro związku – nitrobenzenu, natomiast Schemat 2B przedstawia produkty uzyskiwane w wyniku karbonylowania aniliny.



Schemat 2. Zestawienie produktów karbonylowania: A) nitrobenzenu, B) aniliny.

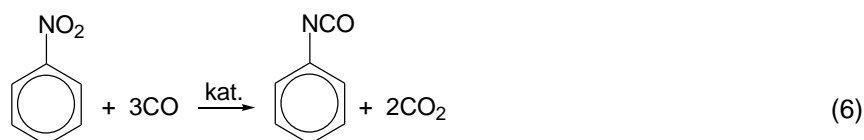
Izocyjaniany znajdują zastosowanie w produkcji pianek poliuretanowych, klejów, farb, sztucznych skór oraz są półproduktami w syntezie karbaminianów i moczników [18]. Moczniki i karbaminiany stanowią cenne produkty pośrednie w otrzymywaniu środków ochrony roślin (pestycydów, herbicydów) i izocyjanianów, są także wykorzystywane w przemyśle farmaceutycznym [18,20]. Aminy aromatyczne są ważnymi substratami stosowanymi w przemyśle i w laboratoriach. Wykorzystywane są m. in. w produkcji tworzyw sztucznych, barwników, pigmentów, farb, środków ochrony roślin, syntetycznych środków leczniczych, antyseptyków [18, 77].

Aminy, moczniki oraz karbaminiany można otrzymać różnymi metodami, natomiast na skalę przemysłową izocyjaniany są otrzymywane w wyniku kondensacji odpowiednich amin z fosgenem, który jest substancją toksyczną (u człowieka powoduje obrzęk płuc i uszkodzenie pęcherzyków płucnych) oraz agresywną chemicznie (odpowiada za korozję aparatury) [7,18,20,78]. Poszukiwane są nowe, alternatywne metody (tzw. *phosgene free methods*) prowadzące do wyeliminowania tego gazu. Najbardziej obiecujące są trzy procesy: katalityczne redukcyjne karbonylowanie nitrozwiązków, katalityczne utleniające karbonylowanie amin oraz reakcje amin z węglanem dimetylu [18]. Dwie pierwsze metody są ze sobą powiązane i stanowią obiekt moich badań, natomiast trzecia metoda jest niezależnym procesem, który nie będzie omawiany w tej pracy.

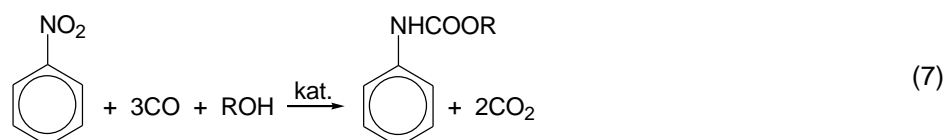
Procesy karbonylowania nitrozwiązków i amin za pomocą CO są procesami katalitycznymi, dlatego trwają intensywne badania nad wynalezieniem nowych katalizatorów a także nad zwiększeniem aktywności i selektywności katalizatorów już istniejących. Poniżej zostały opisane najważniejsze osiągnięcia dotyczące badania mechanizmów reakcji otrzymywania aromatycznych izocyjanianów, karbaminianów, moczników i amin. Opisane zostały również katalizatory stosowane w poszczególnych reakcjach, ze zwróceniem szczególnej uwagi na katalizatory palladowe.

I.3.1. Karbonylowanie aromatycznych nitrozwiązków

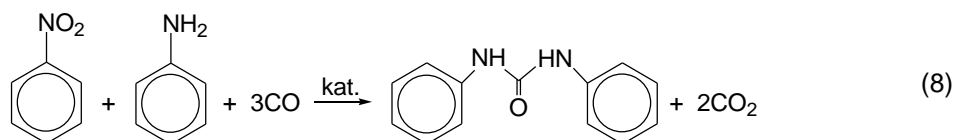
Redukcyjne karbonylowanie aromatycznych nitrozwiązków do fenyloizocyjanianów można przedstawić ogólnym równaniem na przykładzie nitrobenzenu:



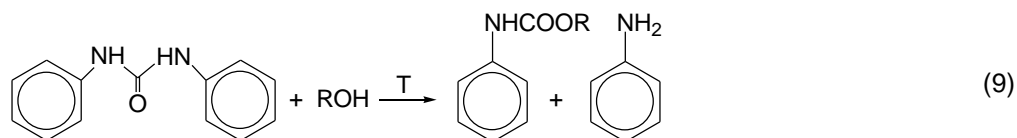
Wydaje się, że reakcja katalitycznego karbonylowania nitroarenów może być najprostszym sposobem otrzymywania izocyjanianów, jednak bezpośrednie karbonylowanie aromatycznych związków nitrowych do izocyjanianów jest procesem stosunkowo trudnym do zrealizowania, dlatego ogromny nacisk jest kładziony na syntezę karbaminianów i moczników – będących prekursorami izocyjanianów [7,18]. Przeprowadzenie reakcji w odpowiednim alkoholu pozwala na uzyskanie odpowiedniego karbaminianu z większą wydajnością i selektywnością niż izocyjanianu (otrzymywanego w wyniku bezpośredniego karbonylowania):



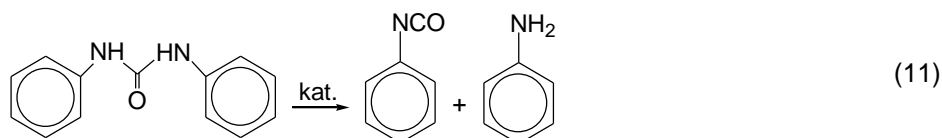
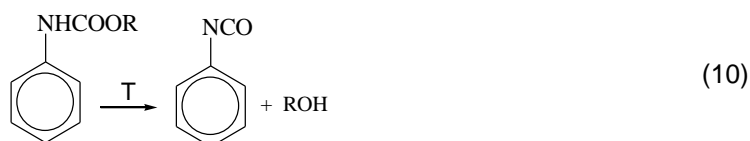
Gdy w proces jest prowadzony w alkoholu ale w temperaturze poniżej 150°C, to produktami reakcji są moczniki:



W temperaturach powyżej 150°C moczniki powstające w reakcji (8) mogą reagować z alkoholem do karbaminianów [8]:



Zarówno karbaminiany jak i moczniki mogą ulegać rozkładowi termicznemu do izocyjanianów w obecności odpowiednich układów katalitycznych oraz w odpowiednio wysokiej temperaturze [18,79]:

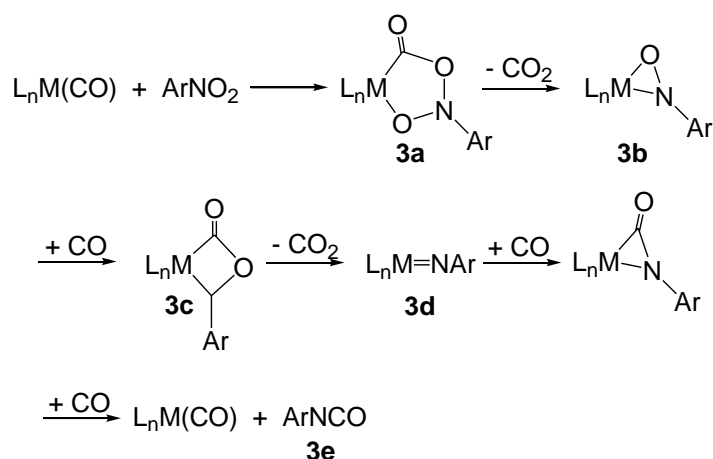


Reakcje opisane za pomocą równań 6-8 są w rzeczywistości wieloetapowymi procesami i w literaturze można znaleźć wiele informacji zarówno na temat mechanizmów poszczególnych reakcji jak i stosowanych układów katalitycznych.

I.3.1.1. Synteza izocyjanianów

Reakcja otrzymywania izocyjanianów w wyniku redukcyjnego karbonylowania nitrozwiązków została po raz pierwszy opisana 1967 roku przez Hardy'ego i Bennetta [80]. Proces jest egzotermiczny, wartość entalpii karbonylowania nitrobenzenu do izocyjanianu fenylu wynosi 128,7 kcal/mol [81]. Jako katalizatory, poza najczęściej stosowanymi związkami metali grup 8-10, wykorzystywane są układy zawierające siarkę, selen, tellur, ale wadą ich stosowania jest obecność toksycznego katalizatora w produkcie końcowym [7]. Największa uwaga skoncentrowana jest na związkach metali przejściowych, pośród których najczęściej wykorzystywane są katalizatory palladowe i rodowe [22,82-88].

Ogólnie przyjęty mechanizm karbonylowania nitrozwiązków do izocyjanianów został zaproponowany przez Ceniniego [89] i składa się z etapów przedstawionych na Schemacie 3.



Schemat 3. Mechanizm karbonylowania nitrozwiązków do izocyjanianów [85].

Utworzony początkowo między nitrozwiązkiem, CO i katalizatorem (metalem) metalacykliczny kompleks **3a**, ulega dekarboksylacji do kompleksu z grupą nitrozową **3b**. Następnie do **3b** zostaje przyłączona druga cząsteczka CO, co prowadzi do utworzenia kompleksu **3c** oraz ma miejsce kolejna dekarboksylacja prowadząca do powstania kompleksu nitrenowego **3d**, uważanego za kluczowy związek pośredni. Skoordynowany do metalu nitren ulega karbonylowaniu do izocyjanianu **3e** [89].

Układy katalityczne

Karbonylowanie nitrozwiązków do izocyjanianów może być prowadzone w obecności katalizatorów homogenicznych i heterogenicznych, ale przyjmuje się, że w przypadku heterogenicznego katalizatora na nośniku, ulega on oderwaniu od podłoża i reakcja przebiega

w układzie homogenicznym [90]. Do najczęściej stosowanych katalizatorów palladowych należą: metaliczny pallad, pallad na nośnikach, sole oraz kompleksy soli palladu(II) z dodatkiem promotorów. Pierwszymi stosowanymi promotorami były tlenki lub chlorki innych metali np.: FeCl_3 , MoCl_5 , V_2O_5 , Fe_2O_3 . Obecność promotora w środowisku reakcji pozwala na prowadzenie procesu w łagodniejszych warunkach. Uważa się, że ułatwia on koordynację tlenku węgla między grupą nitrową a atomem metalu [91]. Zauważono także, że związki palladu(II) mogą być aktywowane przez N-donorowe ligandy takie jak pirydyna lub izochinolina [22,24,92] związane z atomem palladu. Kompleksy Pd(II) z prostymi ligandami takimi jak pirydyna lub izochinolina są często stosowane w obecności promotorów czyli związków innych metali (tlenków lub soli) [22,24]. W swojej pracy Halligudi [22] przedstawił wyniki badań dotyczących wpływu różnych promotorów na selektywność oraz aktywność katalizatora PdCl_2X_2 (gdzie: X = pirydyna bądź izochinolina) w reakcji karbonylowania nitrobenzenu do fenyloizocyjanianu. Okazało się, że obecność promotorów Fe_2O_3 , V_2O_5 oraz FeBO_3 powoduje umiarkowany wzrost konwersji nitrobenzenu, podczas gdy tlenki Cr_2O_3 oraz MoO_3 nie wykazują żadnego wpływu na aktywność katalizatora. Zaobserwowano także, że w obecności tlenku wanadu(V) selektywność kompleksu Pd(II) wzrasta wraz ze wzrostem konwersji nitrobenzenu, natomiast zastosowanie Fe_2O_3 nie wpływa na selektywność katalizatora [22]. Zbadano również wpływ innych kokatalizatorów na aktywność katalityczną PdCl_2Py_2 m. in.: V_2O_5 , MoO_3 , Nb_2O_5 , ZrO_3 , Cr_2O_3 , TiO_2 , najwyższą wydajność izocyjanianu fenyłu odnotowano w obecności V_2O_5 oraz MoO_3 [24]. Odmienny wpływ MoO_3 na aktywność katalizatora PdCl_2Py_2 wynika z innych warunków prowadzenia procesu karbonylowania, co oznacza, że dla poszczególnych warunków należy osobno dobrać kokatalizator. Przeprowadzone zostały również badania dotyczące wpływu podstawników w ligandach pirydynowych na aktywność i selektywność PdCl_2 z pochodnymi pirydyny [24]. Stwierdzono, że podstawniki elektronodonorowe w pierścieniu pirydyny w pozycji *para* i *meta* zwiększają aktywność katalizatora, podczas gdy podstawniki w pozycji *orto* oraz podstawniki elektronoakceptorowe zmniejszają wydajność całego procesu [24,46,93]. Innym przykładem N-donorowych ligandów aktywujących związki palladu(II) są wielokleszczowe związki takie jak bipirydyna bądź fenantrolina, które nie wymagają stosowania kokatalizatorów. Ligandy te są stosowane w obecności kwasów np. kwasu trimetylobenzoowego (ang. *trimethylbenzoic acid*, w skr. TMBA), który zwiększa aktywność układu katalitycznego [90]. Wykazano, że wydajność procesu w znacznym stopniu zależy od rodzaju dodanego kwasu. Przykładem jest reakcja katalizowana przez $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{TMfen}$, (TMfen = 3,4,7,8-tetrametylo-1,10-fenantrolina), w której następuje wzrost

konwersji, gdy dodawany jest TMBA oraz spadek konwersji w obecności kwasu octowego. Wpływ podstawników w pierścieniu aromatycznym wielokleszczowych ligandów jest analogiczny do tego, jaki zaobserwowano dla pochodnych pirydyny. Porównując wyniki uzyskane dla Pd/Al₂O₃ w obecności fenantroliny z rezultatami otrzymanymi dla soli Pd(II), także z dodatkiem fenantroliny, odnotowano, że katalizator na nośniku charakteryzuje się niższą selektywnością. Najwyższą aktywnością charakteryzują się zatem układy zawierające sole Pd(II) z dodatkiem odpowiedniego promotora w postaci tlenku bądź halogenku, lub odpowiedniej aminy chelatującej i kwasu. Dla każdego takiego układu należy osobno ustalić optymalny stosunek składników układu katalitycznego oraz ciśnienie i temperaturę reakcji [8].

Reakcja katalitycznego karbonylowania nitrozwiązków do izocyjanianów to proces względnie trudny do zrealizowania ze względu na konieczność stosowania wysokiej temperatury, ciśnienia i stężenia katalizatora oraz na konieczność zapewnienia bezwodnych warunków. Wszystkie te zastrzeżenia zwiększają koszty prowadzenia procesu. W opisanych warunkach izocyjaniany nie są stabilne, powstaje mieszanina dimerów i polimerów a w obecności śladowych ilości aminy (która może utworzyć się w wyniku redukcji nitrozwiązku), izocyjaniany są rozkładane do moczników, co utrudnia wyizolowanie czystego izocyjanianu ze środowiska reakcji.

Nowością jest zastosowanie mikroprzepływowego reaktora do bezpośredniego karbonylowania nitrobenzenu do fenyloizocyjanianu w obecności PdCl₂Py₂ [88]. Proces przebiega w układzie dwufazowym gaz/ciecz a uzyskany fenyloizocyjanian jest natychmiast usuwany ze środowiska reakcji. Wydajność fenyloizocyjanianu otrzymanego tą metodą jest kilkakrotnie wyższa niż wydajność uzyskiwana konwencjonalną metodą, w homogenicznym układzie stacjonarnym. Jednak, pomimo że w mikroreaktorze przepływowym można uzyskać czysty fenyloizocyjanian (nie zaobserwowano powstawania dimerów), jego wydajność wynosi zaledwie 30%. Dlatego duży nacisk kładziony jest na otrzymywanie izocyjanianów metodą pośrednią – nitrozwiązki są karbonylowane w alkoholu, co pozwala na uzyskanie z wyższą wydajnością i selektywnością karbaminianów będących prekursorami odpowiednich izocyjanianów.

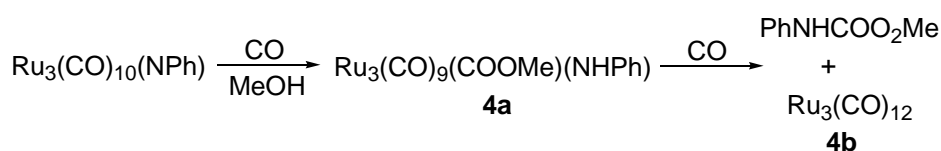
I.3.1.2. Synteza karbaminianów

Reakcję karbonylowania aromatycznych nitrozwiązków w obecności alkoholu do karbaminianów przeprowadzono po raz pierwszy w 1988 roku [94]. Karbonylowanie nitrozwiązków do karbaminianów zachodzi w łagodniejszych warunkach niż bezpośrednie

karbonylowanie nitrozwiązków do izocyjanianów [7]. Proces ten jest najczęściej prowadzony w obecności układów katalitycznych zawierających pallad [95-98] lub ruten [99-101], istnieją także nieliczne doniesienia na temat zastosowania rodu [102-104], platyny [105] lub żelaza [106]. Proponowanych jest kilka mechanizmów, w zależności od zastosowanego układu katalitycznego oraz warunków reakcji.

Mechanizm otrzymywania karbaminianu przez stadium pośrednie nitrenu.

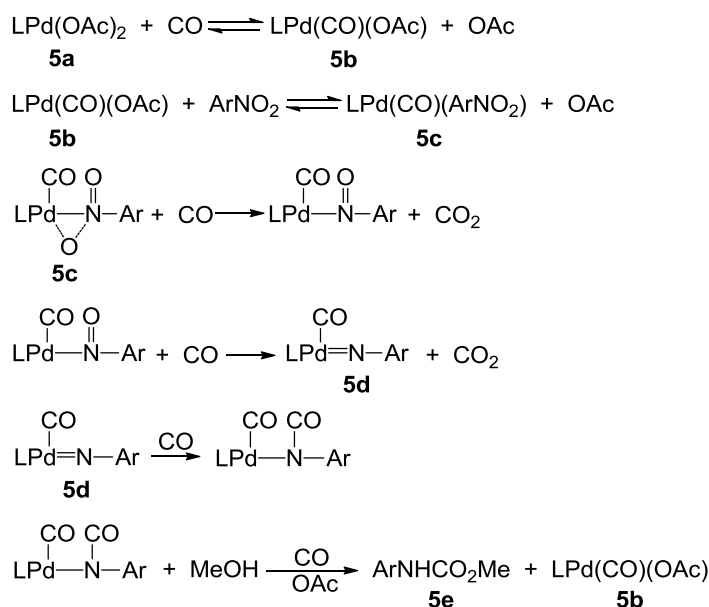
Hipoteza, że karbaminian jest tworzony w wyniku reakcji między izocyjanianem a etanolem przebiegającej poza strefą koordynacyjną metalu, została odrzucona przez Ceniniego w momencie, gdy zauważył on, że jeśli reakcja przebiega w środowisku aprotycznym, izocyjanian nie powstaje [107]. Zaproponowano mechanizm, w którym alkohol uczestniczy w procesie katalitycznym (Schemat 4). Reakcja była prowadzona w obecności $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$.



Schemat 4. Fragment mechanizmu karbonylowania nitrobenzenu do N-fenylkarbaminianu metylu przez stadium nitrenu w obecności $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ [107].

Podobnie jak podczas karbonylowania nitrozwiązków do izocyjanianów, gdzie proponuje się powstawanie nitrenu, w reakcji karbonylowania nitrozwiązków do karbaminianów nitren także jest proponowany jako kluczowy produkt pośredni. Jednak postuluje się, że w tej reakcji tworzy się alkoksycarbonyłowy kompleks z nitrenem **4a** i w wyniku sprzężenia nitrenu z ligandem alkoksycarbonyłowym powstaje karbaminian **4b**.

Mechanizm otrzymywania karbaminianu przez stadium pośrednie nitrenu został również zaproponowany dla kompleksów palladu z fenantroliną: $\text{Pd}(\text{Fen})(\text{OTf})_2$ [108] oraz dla katalizatora LPdX_2 (gdzie $\text{L} = 1,10\text{-fenantrolina}$, $\text{X} = \text{CH}_3\text{COO}^- = \text{OAc}$) i jest przedstawiony na Schemacie 5 [23,109].

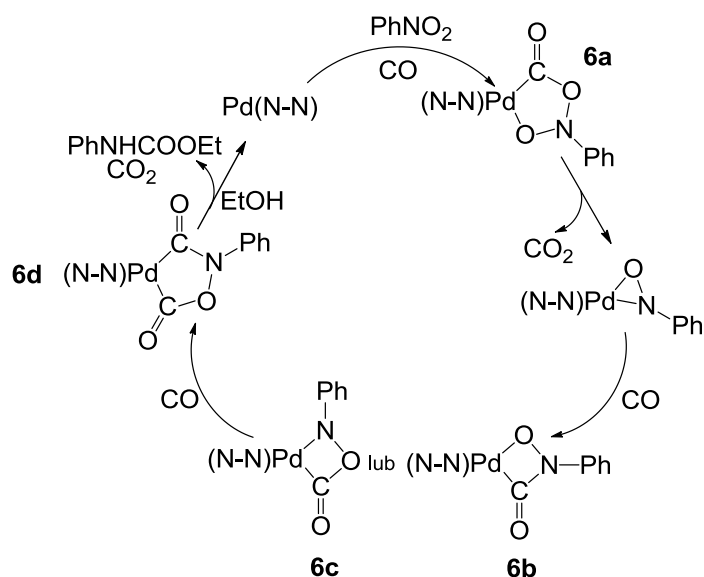


Schemat 5. Mechanizm karbonylowania nitrozwiązku do karbaminianu przez stadium pośrednie nitrenu w obecności LPdX₂ (gdzie L = 1,10-fenantrolina, X = CH₃COO⁻ = OAc) [23,109].

Reakcja rozpoczyna się etapem przyłączenia tlenku węgla do atomu palladu w kompleksie **5a** i powstaje kompleks **5b**, do którego przyłącza się cząsteczka nitrobenzenu z równoczesnym utworzeniem **5c**. Tlenek węgla odrywa od nitrobenzenu kolejno atomy tlenu i wydziela się dwutlenek węgla. Powstaje kompleks z nitrenem **5d**, który reaguje z tlenkiem węgla(II) i metanolem do karbaminianu (**5e**), jednocześnie odtwarza się kompleks **5b**.

Mechanizm otrzymywania karbaminianu przez stadium pośrednie metalacyklicznego kompleksu.

Leconte, badając w 1990 roku reakcje karbonylowania nitrobenzenu, wyizolował przejściowy produkt jakim był palladacykliczny kompleks **6d**, przedstawiony na Schemacie 6 [110]. Od tej pory rozpoczął się szybki rozwój badań nad mechanizmem tej reakcji, pojawiło się wiele publikacji opisujących wyizolowane różne kompleksy przejściowe. Jeden z takich mechanizmów, zawierający strukturę zaproponowaną przez Leconte, został zaproponowany dla reakcji karbonylowania nitrobenzenu prowadzonej wobec kompleksu palladu Pd(OAc)₂/Fen/H⁺ (gdzie: Fen = 1,10-fenantrolina) i jest przedstawiony na Schemacie 6 [111].



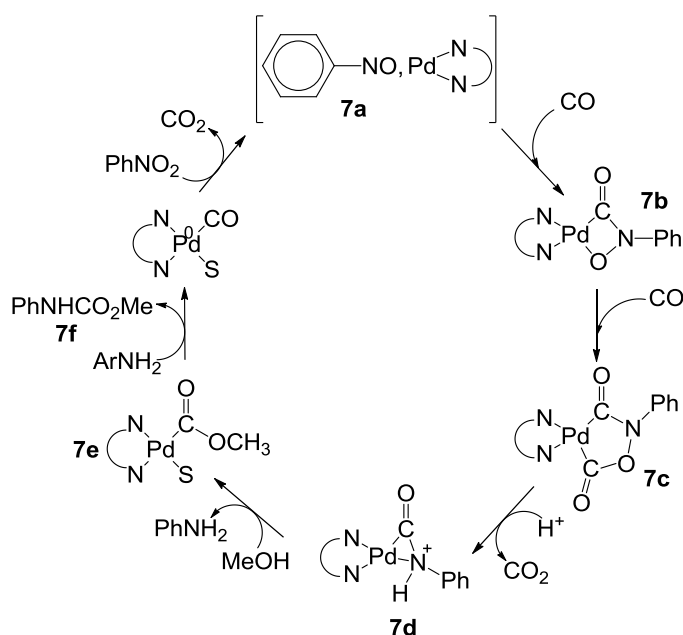
Schemat 6. Mechanizm karbonylowania nitrobenzenu do N-fenylokarbaminianu etylu przez stadium pośrednie metalacyklicznego kompleksu, gdzie (N-N) = 1,10-fenantrolina [111].

W tym wieloetapowym procesie następuje stopniowe usuwanie atomów tlenu z grupy nitrowej (w kompleksie **6a**) przez tlenek węgla, powstają kolejne metalacykliczne związki przejściowe: **6b**, **6c**, **6d** których struktury udało się określić [110,111]. W ostatnim etapie alkohol reaguje z kompleksem **6d** i w wyniku tej reakcji powstaje karbaminian. Próby detekcji i wyizolowania trwałych nitrenowych półproduktów, które mogłyby występować w tym procesie, zakończyły się niepowodzeniem.

Mechanizm otrzymywania karbaminianu przez stadium pośrednie aniliny.

Schemat 7 przedstawia zaproponowany przez Wehmana i wsp. [31,112] mechanizm otrzymywania karbaminianu z nitrobenzenu, gdzie w trakcie procesu powstaje anilina (produkt pośredni) ulegająca następnie karbonylowaniu do karbaminianu. W procesie tym bierze udział katalizator $\text{Pd}(\text{Fen})_2(\text{OTf})_2$ z dodatkiem kokatalizatora w postaci kwasu benzoesowego lub jego pochodnych.

Pierwszym etapem reakcji karbonylowania jest oderwanie tlenu od nitrobenzenu przez tlenek węgla i powstaje nitrozobenzen **7a**. Przyłączenie cząsteczki tlenku węgla(II) i nitrozobenzenu do atomu palladu prowadzi do powstania kompleksu **7b**, który w wyniku przyłączenia kolejnej cząsteczki CO jest przekształcony w kompleks **7c**. Z kompleksu **7c** zostaje utworzona anilina, i ta przemiana prowadzi przez związek pośredni **7d**. Powstawanie aniliny jest przyspieszane przez protony pochodzące od kwasu benzoesowego. Alkoksykarbonylowy kompleks **7e**, który powstaje oprócz aniliny, zostaje przekształcony do karbaminianu **7d** i kompleksu zawierającego Pd^0 , w następnym etapie utleniany przez nitrobenzen do Pd^{2+} .

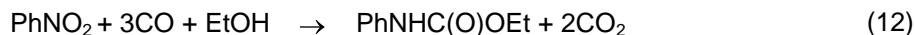


Schemat 7. Mechanizm otrzymywania N-fenylokarbaminianu metylu przez stadium pośrednie aniliny karbonylowanej do karbaminianu w obecności $\text{Pd}(\text{Fen})_2(\text{OTf})_2$, gdzie: N-N = 1,10-fenenantrolina, S = MeOH lub CO [112].

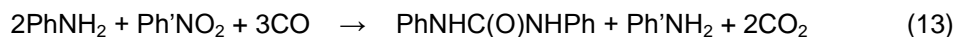
Mechanizm karbonylowania nitrobenzenu przez pośrednie stadium aniliny i difenylo mocznika.

Mechanizm karbonylowania nitrobenzenu wobec układu katalitycznego $\text{PdCl}_2/\text{Fe}/\text{I}_2/\text{Py}$ został zaproponowany w Pracowni Fizykochemicznych Podstaw Technologii Chemicznej na Uniwersytecie Warszawskim [113-115]. Stwierdzono, że proces przebiega przez pośrednie stadium aniliny. Początkowa ilość aniliny jest tworzona w wyniku redukcji nitrobenzenu za pomocą etanolu bądź obecnych w środowisku reakcji śladów wody. Anilina ta ulega karbonylowaniu do N,N'-difenylo mocznika, który reaguje z etanolem do N-fenylokarbaminianu etylu oraz zostaje wytworzona następna cząsteczka aniliny.

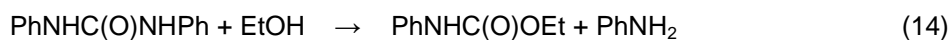
Proces karbonylowania nitrobenzenu jest opisany ogólnym równaniem:



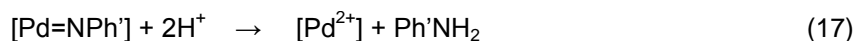
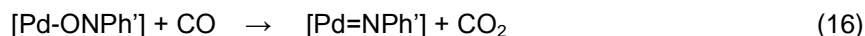
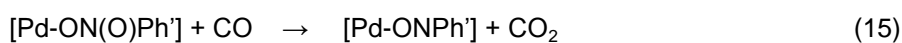
Proces ten składa się z wielu etapów i zostanie omówiony bardziej szczegółowo. Początkowa niewielka ilość aniliny jest niezbędna, aby zaszła redukcja kolejnych cząsteczek nitrobenzenu:



Powstający w reakcji opisanej równaniem (13) mocznik reaguje z etanolem, w wyniku czego tworzone są N-fenylokarbaminian etylu i anilina:



Anilina powstająca w reakcjach (13) i (14) jest ponownie wykorzystywana w reakcji (13). Obydwie reakcje (13) i (14) są w rzeczywistości złożonymi, wieloetapowymi procesami. Reakcję (13) można przedstawić jako sekwencję opisaną równaniami (15)-(17):



Uważa się, że usunięcie pierwszego atomu tlenu z grupy nitrowej w nitrobenzenie czyli przejście elektronu z palladu na nitrobenzen jest etapem determinującym szybkość całego procesu karbonylowania nitrobenzenu w obecności układu katalitycznego $\text{PdCl}_2/\text{Fe/I}_2/\text{Py}$ [115], co jest zgodne z danymi literaturowymi dla innych katalizatorów [109,110,111,116-119]. Ponadto, wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że aktywnym centrum reakcji jest powstający *in situ* kompleks $[\text{PdCl}_2\text{Py}_2]$, jednak wpływ struktury katalizatora nie został do tej pory zbadany. Tylko dwa układy katalityczne (obydwa zawierają fenantrolinę) zostały szczegółowo przebadane [18,120] i nie ma żadnych bezpośrednich dowodów dotyczących przejścia elektronu z palladu na nitrobenzen podczas reakcji karbonylowania katalizowanej przez kompleksy palladu z N-donorowymi ligandami takimi jak pirydyna i jej pochodne. Podobny mechanizm uwzględniający tworzenie w pośrednim stadium aniliny, która jest karbonylowana do difenylomocznika został także zaproponowany przez Ragainiego dla kompleksu soli palladu z fenantroliną [18].

Układy katalityczne

Postuluje się, że reakcja karbonylowania nitrozwiązków aromatycznych do karbaminianów w obecności katalizatorów zarówno homogenicznych jak i heterogenicznych przebiega w układzie homogenicznym, podobnie jak podczas karbonylowania nitroarenów do izocyjanianów [121]. Pośrednim dowodem potwierdzającym taki mechanizm jest podobny wpływ podstawników w pierścieniach aromatycznych amin dodawanych do środowiska reakcji (aminy pełnią rolę ligandów wokół palladu) na aktywność Pd/C do wpływu podstawników, jaki jest obserwowany w kompleksie Pd(II) . Przykładami katalizatorów heterogenicznych są Pd/C oraz $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$, których największą zaletą jest łatwość odseparowania od produktów reakcji poprzez odfiltrowanie [121]. Znanym katalizatorem jest także pallad unieruchomiony na montmorylonicie, który w obecności bipirydyny i karbonylku rutenu wykazuje wysoką aktywność nawet w karbonylowaniu dinitrozwiązków [122], a układ składający się z pirydyny, FeCl_3 i palladu osadzonym na montmorylonicie mógł być

wielokrotnie wykorzystywany i nie tracił swojej aktywności przez siedem kolejnych cykli katalitycznych [123].

Większość układów homogenicznych zawiera katalizator właściwy (sól bądź kompleks soli palladu z prostymi ligandami N-heterocyklicznymi np. pirydyną) oraz kokatalizator redoks, czyli związek metalu (bądź mieszaninę tych związków) o zmiennej wartościowości [8]. Rolą takiego kokatalizatora jest utlenianie palladu Pd(0) do Pd(II). W trakcie reakcji karbonylowania nitrozwiązków Pd(II) ulega redukcji do Pd(0), który może wytrącać się w postaci nieaktywnej czerni palladowej a kokatalizator w cyklu redoks zawraca go do środowiska reakcji. Najczęściej stosowanymi kokatalizatorami są sole i tlenki żelaza np. FeCl_3 , FeCl_2 , Fe_2O_3 [23,28], sole i tlenki miedzi m. in.: $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, CuCl_2 , CuO [109] oraz sole srebra takie jak $\text{Ag}(\text{CH}_3\text{COO})$, $\text{Ag}(\text{CF}_3\text{COO})$ [96]. Układy katalityczne z dodatkiem soli srebra są jednymi z najaktywniejszych katalizatorów palladowych, $\text{TOF} = 733 \text{ mmol mmol}^{-1} \text{ h}^{-1}$ [92].

Dużą grupę katalizatorów palladowych stanowią również kompleksy Pd(II) z kleszczowymi ligandami N-donorowymi. Zastosowanie chelatujących amin nie wymaga stosowania kokatalizatorów redoks, ponieważ ligandy kleszczowe tak silnie koordynują się do atomu palladu Pd(0), że zapobiegają jego wytrącaniu, utrzymując go w środowisku reakcji. Zauważono, że obecność kwasów Brönsteda np. 2,3,5,6-tetrametylobenzoowego, *p*-toluenosulfonowego lub antranilowego w środowisku reakcji zwiększa aktywność kompleksów z bipyridyną lub fenantroliną [14,124,125]. Prawdopodobnie kwasy te umożliwiają otwarcie pierścienia poprzez protonowanie atomu tlenu grupy amidowej w metalacyklicznym kompleksie pośrednim (Schemat 6, kompleks **6d**), przyspieszając w ten sposób dalszy przebieg reakcji. W wyniku badań wpływu podstawników w ligandzie na aktywność katalizatora $\text{Pd}(\text{X}_2\text{Fen})(\text{OTf})_2$, gdzie: $\text{X} = \text{Cl}, \text{Me}, \text{MeO}$ oraz $\text{Fen} = 1,10\text{-fenantrolina}$, stwierdzono, że wraz ze wzrostem siły elektronodonorowej podstawników w fenantrolinie wyraźnie wzrasta aktywność katalizatora, podczas gdy obecność podstawników elektronodonorowych w bipyridynie nie wpływa na aktywność układu [29,112]. Halligudi, badając wpływ podstawników metylowych w pierścieniu pirydyny na aktywność katalityczną kompleksów palladu $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2(3\text{-MePy})_2$ oraz $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2(2,6\text{-Me}_2\text{Py})_2$ podczas karbonylowania nitrobenzenu do N-fenylokarbaminianu metylu, odnotował o 50% wyższą wartość TOF dla kompleksu z mniej zasadowym ligandem 3-MePy w porównaniu do kompleksu z bardziej zasadową 2,6-dimetylopyridyną [23]. Oznacza to, że czynnik steryczny dominuje nad czynnikiem elektronowym, w konsekwencji obecność dwóch grup metylowych w pozycji *orto* w pierścieniu pirydyny obniża aktywność

katalizatora [23]. Ostatnio Ragaini i wsp. przeprowadzili syntezę szeregu kompleksów $\text{Pd}(\text{X}_n\text{Fen})[\text{BF}_4]_2$, w których modyfikowali rodzaj podstawników ($\text{X} = \text{MeO}$, Me , Et , $t\text{Bu}$, MeOOC), liczbę ($n = 0-4$) oraz ich pozycję w pierścieniu fenantroliny [39]. Niewielkie zmiany w strukturze ligandu umożliwiły badaczom opracowanie niezwykle aktywnego katalizatora $\text{Pd}(4\text{-MeOFen})[\text{BF}_4]_2$, dla którego TOF wyniósł $5710 \text{ mmol mmol}^{-1} \text{ h}^{-1}$. Jest to najwyższa wartość TOF opisana w literaturze dla reakcji karbonylowania, średnio wartości TOF mieszczą się w zakresie od kilku do kilkuset $\text{mmol mmol}^{-1} \text{ h}^{-1}$. Autorzy wykazali, że niezwykle ważny jest stosunek ligandu do Pd(II) , który należy osobno ustalić dla każdego układu katalitycznego [39].

Istotną rolę odgrywa także rodzaj anionu obecnego w kompleksie palladu. Związki Pd(II) z fenantroliną wykazują wyższą aktywność i selektywność w obecności PF_6^- i BF_4^- niż w obecności Cl^- i CH_3COO^- [126], a układ $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ / ligand może wykazywać wysoką aktywność dopiero wtedy, gdy w środowisku reakcji jest obecny mocny kwas, np. p-toluenosulfonowy [29,125]. Prawdopodobnie kwas ten koordynuje się do metalu, podstawiając aniony octanowe, których obecność w sferze koordynacyjnej palladu wpływa niekorzystnie na aktywność układu. Efektywność kompleksów palladu(II) z fenantroliną można zwiększyć, dodając $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ i V_2O_5 . W literaturze można znaleźć informacje, że Pd(0) jest nieaktywny i musi być utleniany przez Ce(IV) do Pd(II) , a powstający Ce(III) jest następnie utleniany przez nitrobenzen [7].

Oprócz wielokleszczowych ligandów N-donorowych stosowane są także ligandy P-donorowe, z których najdokładniej przebadanym ligandem jest 1,2-bis(difenylofosfino)etan (skr. dppe) [127]. Katalizatory z ligandami P-donorowymi są mniej aktywne i selektywne niż katalizatory z ligandami N-donorowymi, ponieważ ligandy fosfinowe mogą być utleniane przez nitrozwiązki do nieaktywnych tlenków fosforu.

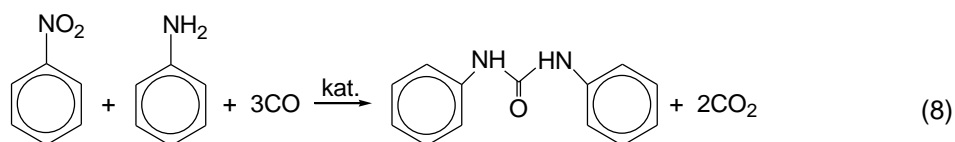
Powstały także prace dotyczące zastosowania heteropolikwasów jako ligandów P-donorowych. Sugerowano, że taki kwas jest czynnikiem utleniającym dla Pd(0) , a zredukowana forma kwasu jest ponownie utleniana przez nitrobenzen. W późniejszych badaniach okazało się, że nitrobenzen nie jest w stanie utlenić heteropolikwasu i zasugerowano, że zredukowany heteropolikwas po prostu koordynuje się do Pd(II) pełniąc rolę ligandu [128,129].

Większość badań została przeprowadzona dla nitrobenzenu jako związku modelowego będącego prekursorem metylenodiizocyjanianu (MDI). Zbadano wpływ podstawników w pierścieniu nitrobenzenu na wydajność reakcji, która maleje wraz ze wzrostem siły elektronodonorowej podstawników: $\text{CF}_3 > \text{H} > \text{CH}_3 > \text{OCH}_3 > \text{N}(\text{CH}_3)_2$ [109]. Podobne

rezultaty dotyczące wpływu podstawników w pierścieniu nitrobenzenu na wydajność procesu odnotowali inni badacze [28]. Wykazano, że najwolniejszym etapem jest przejście elektronu z palladu na nitrobenzen a podstawniki elektronoakceptorowe w pierścieniu nitrobenzenu przyspieszają ten etap [109,115-117].

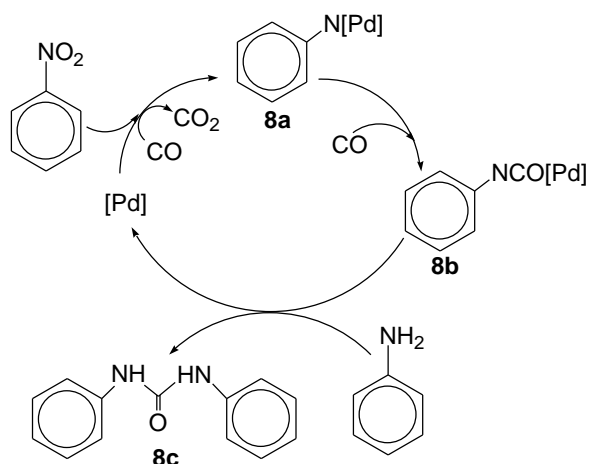
I.3.1.3. Synteza moczników

Obok karbaminianów moczniki stanowią drugą grupę związków, które mogą być wykorzystane w syntezie izocyjanianów, dlatego prowadzone są intensywne badania nad wynalezieniem nowych i udoskonaleniem już istniejących układów katalitycznych dla karbonylowania nitrozwiązków do moczników. W reakcjach tych stosowane są zarówno katalizatory nie zawierające metali (np. trzeciorzędowe aminy lub związki siarki bądź selenu) [130,131] jak i katalizatory zawierające atomy metali lub ich jony. Najwięcej badań jest poświęconych katalizatorom palladowym. Dotychczas zaproponowano dwa mechanizmy redukcyjnego karbonylowania nitrozwiązków do moczników, ale żaden z nich nie został udowodniony [132,133]. Zgodnie z pierwszym mechanizmem, wymagana jest stechiometryczna ilość nitrobenzenu i aniliny, co prowadzi do utworzenia mocznika w stosunku 1:1 względem każdego substratu (według sumarycznego równania 8 przedstawionego w Rozdziale I.3.1).

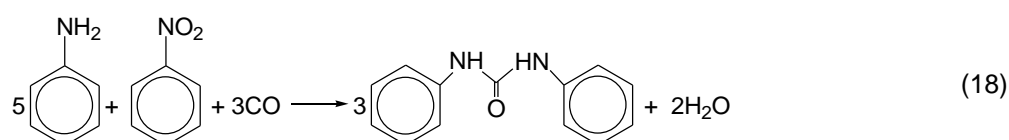


Mechanizm ten przedstawiony jest na Schemacie 8 [132]. Kompleks palladu nie bierze udziału w cyklu redoks a pallad znajduje się w formie utlenionej przez cały czas trwania procesu. Nitrobenzen ulega stopniowej redukcji aż do momentu utworzenia kompleksu z nitrenem, **8a**, przylączającego CO z wytworzeniem kompleksu izocyjanianowego, **8b**, który reaguje z aniliną i uzyskiwany jest mocznik **8c**.

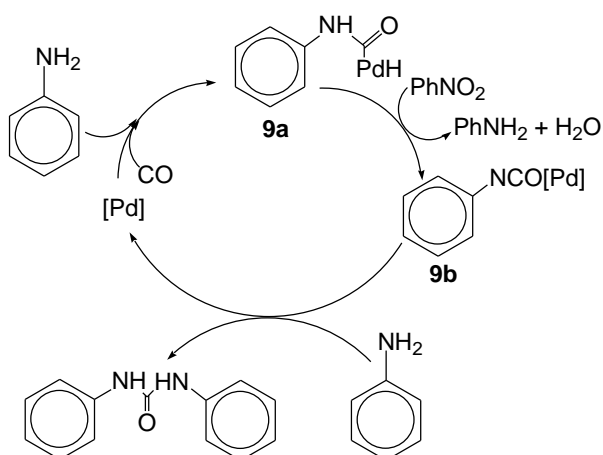
Opisany powyżej mechanizm nie wyjaśnia dostatecznie dobrze przebiegu procesu gdy w środowisku reakcji znajduje się nadmiar aniliny w stosunku do nitrobenzenu. Zaobserwowano również, że proces jest hamowany, gdy w środowisku reakcji nie ma nitrobenzenu, w związku z czym zaproponowano inny mechanizm, przedstawiony na Schemacie 9. Optymalny dla szybkości procesu jest stosunek aniliny do nitrobenzenu 5:1 [133], co opisano równaniem 18.



Schemat 8. Mechanizm redukcyjnego karbonylowania nitrozwiązków do moczników w obecności stechiometrycznej ilości nitrobenzenu i aniliny [132].



Anilina reaguje z CO, tworząc kompleks karbamoilowy **9a** reagujący z nitrobenzenem, co prowadzi do otrzymania kompleksu **9b**. Kompleks ten tworzy z aniliną mocznik, tak jak to było proponowane w poprzednio omawianym mechanizmie. Nitrobenzen pełni tu rolę utleniacza, który odbiera atomy wodoru od kompleksu karbamoilowego.



Schemat 9. Mechanizm redukcyjnego karbonylowania nitrozwiązków do moczników w obecności nadmiaru aniliny w stosunku do nitrobenzenu [133].

W pracach przeglądowych dotyczących karbonylowania zawarte są sugestie, że mechanizm zależy od tego, który substrat pierwszy przyłączy się do metalu [7]. Jeśli w pierwszej fazie procesu do metalu skoordynuje się nitrobenzen, wówczas powstaje nitren, który jako związek

pośredni reaguje z CO tworząc izocyjanian. Natomiast jeśli do metalu pierwsza skoordynuje się anilina, wówczas powstanie kompleks karbamoilowy, który także zostanie przekształcony w kompleks z izocyjanianem.

Układy katalityczne

Karbonylowanie nitrozwiązków w celu otrzymywania moczników katalizowane jest najczęściej przez kompleksy soli palladu z ligandami N-donorowymi oraz P-donorowymi, koordynującymi się do metalu za pomocą jednego lub większej liczby atomów [134,135]. Zauważono, że aktywność katalizatora zawierającego ligandy fosfinowe wzrasta wraz ze wzrostem siły elektronodonorowej ligandu [134]. Stwierdzono, że steryczne oraz elektronowe właściwości ligandów mają ogromny wpływ na efektywność całego układu [135] oraz sformułowano następujące wnioski: im większa gęstość elektronowa na palladzie, tym wyższa wydajność reakcji; efektywność katalizatora zależy od struktury ligandu; kompleksy z ligandami takimi jak pirydyna charakteryzują się inną aktywnością niż z ligandami wielokleszczowymi. W reakcjach karbonylowania aromatycznych nitrozwiązków do moczników wysoką aktywnością katalityczną charakteryzują się także sole palladu: PdCl_2 bądź $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ [136]. Bardzo ważny jest tu rodzaj dodawanego kokatalizatora – w obecności chlorku tetraetyloamoniowego uzyskiwana jest wysoka wydajność reakcji, podczas gdy dodatek KCl drastycznie obniża aktywność katalityczną układu. Metaliczny pallad nawet z dodatkiem $(\text{Et}_4\text{N})\text{Cl}$ okazał się nieaktywny, co tłumaczono jego zbyt niską rozpuszczalnością.

I.3.1.4. Synteza amin

Znanych jest wiele metod redukcji związków nitrowych do amin np: stechiometryczna redukcja odpowiedniego związku nitrowego przy użyciu mieszaniny żelazo/HCl i wodoru *in statu nascendi* (metoda Bechampa), redukcja nitrozwiązków za pomocą siarczków, wodorosiarczków lub wodorków metali alkalicznych, redukcja pyłem cynkowym [137,138], elektrochemiczna redukcja nitrozwiązków [139]. W przemyśle aminy aromatyczne otrzymywane są w reakcji katalitycznego uwodornienia nitrozwiązków w obecności palladu, platyny, miedzi, tlenku niklu (II), niklu Raneya [138]. Wadą tych reakcji jest konieczność stosowania drogiego i niebezpiecznego wodoru. Ponadto, redukcja nitrozwiązków zawierających w swej budowie inne grupy funkcyjne, jak np.: karbonylową, nitrylową, alkenową czy chlor powoduje nioselektywną redukcję tych grup funkcyjnych [7]. Próby wykorzystania H_2 w obecności kompleksów palladu z trzeciorzędowymi fosfinami wykazały,

że związki te także nie są selektywnymi katalizatorami redukcji grupy nitrowej (następuje redukcja halogenków aromatycznych) [7]. Poszukiwane są nowe, tańsze i bardziej wydajne metody redukcji nitro związków. Alternatywą okazała się redukcja nitro związków za pomocą tlenku węgla(II) i wody w obecności katalizatora. Przewagą metody CO/H₂O nad stosowanymi obecnie metodami redukcji związków nitrowych jest selektywność i niski koszt czynnika redukującego (nie jest nim wodór molekularny).

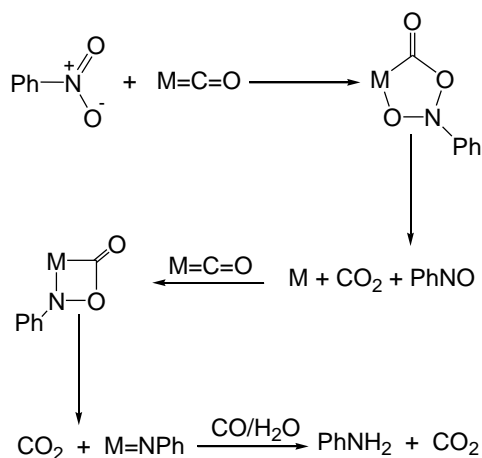
Sumaryczne równanie redukcji aromatycznych nitro związków do odpowiednich amin z wykorzystaniem mieszaniny CO/H₂O przedstawiono poniżej.



Dla większości katalizatorów stosowanych w metodzie CO/H₂O uzyskano takie same wyniki: obecność H₂ nie jest wymagana do efektywnego wykorzystania CO w badanej reakcji a zastąpienie tlenku węgla gazowym wodorem powoduje powstanie tylko śladowych ilości produktu [140]. Uzyskane rezultaty wskazują, że redukcyjne karbonylowanie nitro związku nie polega na bezpośredniej redukcji grupy nitrowej za pomocą wodoru molekularnego powstającego w wyniku konwersji tlenku węgla wodą (ang. *Water-Gas Shift Reaction*, skr. WGSR, równanie 20), co jest czasem sugerowane.

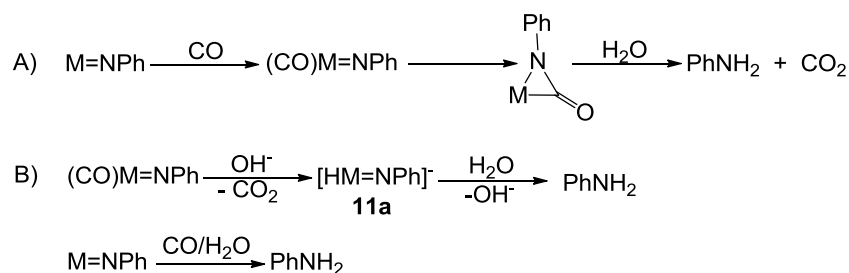


Najczęściej proponowany jest mechanizm, zgodnie z którym redukcja nitro związku następuje przez pośrednie stadium nitrenu (powstającego w wyniku utraty atomów tlenu z grupy nitrowej). Nitren może być przekształcony bezpośrednio w aminę na skutek przyłączenia protonów, albo może reagować z CO do izocyjanianu ulegającego następnie hydrolizie do aminy. Przykładowy mechanizm redukcji nitrobenzenu za pomocą mieszaniny CO/H₂O przez stadium nitrenu dla Ru₃(CO)₁₂ został przedstawiony na Schemacie 10 [140].



Schemat 10. Mechanizm redukcji NB przez stadium nitrenu [140].

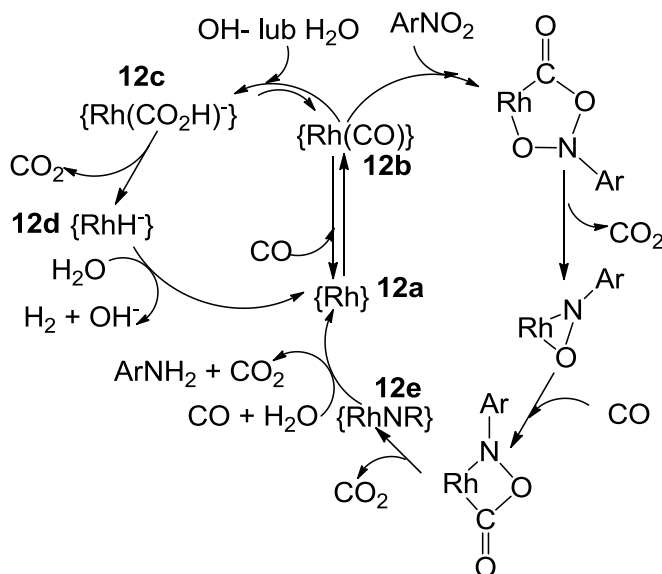
Nomura [140] nie zaobserwował powstawania molekularnego wodoru w trakcie reakcji karbonylowania nitrozwiązków za pomocą CO/H₂O w obecności Ru₃(CO)₁₂ i dlatego zaproponował on dwie możliwe ścieżki reakcji przekształcania nitrenu w anilinę, przedstawione na Schemacie 11. Pierwsza z przedstawionych reakcji (Schemat 11A) prowadzi przez pośrednie stadium izocyjanianu oraz jego dekarboksylację, natomiast druga (Schemat 11B) przez wewnątrzcząsteczkową reakcję przeniesienia wodoru między nitrenem a metalem w kompleksie **11a**. W przeciwieństwie do wyników uzyskanych przez Nomurę (brak powstawania molekularnego wodoru w trakcie badanego procesu) Cann i współpracownicy wykryli nadmiar gazowego wodoru (52% fazy gazowej stanowi wodór) po zakończeniu reakcji prowadzonej w obecności Ru₃(CO)₁₂ i trimetyloaminy [141]. Ponadto, w literaturze z lat wcześniejszych można również znaleźć następujące sugestie: anilina jest tworzona na skutek uwodornienia wiązania metal-nitren wodorem molekularnym powstającym w reakcji konwersji tlenku węgla [142], bądź w wyniku bezpośredniego uwodornienia nitrobenzenu [143].



Schemat 11. Mechanizm przekształcania nitrenu w aminę w trakcie redukcji nitrozwiązku za pomocą CO/H₂O: A) przez dekarboksylację powstającego izocyjanianu, B) przez wewnątrzcząsteczkową reakcję przeniesienia wodoru w kompleksie **11a**, gdzie Ph = pierścień aromatyczny.

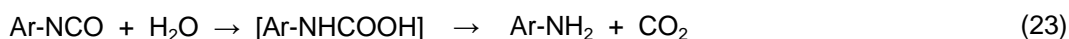
Dla reakcji karbonylowania nitrozwiązków za pomocą mieszaniny CO/H₂O katalizowanej przez RhCl₃•3H₂O zaproponowano kolejny mechanizm, przedstawiony na Schemacie 12 [118]. Mechanizm ten, podobnie jak mechanizm sugerowany przez Nomurę (Schemat 9), zawiera stadium nitrenu. W przedstawionym cyklu mogą zachodzić dwie reakcje: konwersja tlenku węgla i redukcja nitrozwiązku. Autorzy zaobserwowali, że obydwie reakcje są pierwszego rzędu względem ciśnienia CO oraz stwierdzono, że etap skoordynowania cząsteczki CO przez atom (atomy) Rh w związku oznaczonym na Schemacie 12 jako {Rh}, **12a**, z utworzeniem związku pośredniego **12b** o ogólnym wzorze {Rh(CO)}, determinuje szybkość zarówno procesu WGSR jak i karbonylowania nitrozwiązku. Konwersja tlenku węgla rozpoczyna się odwracalną reakcją między H₂O/OH⁻ a związkiem **12b**, z utworzeniem pośredniego związku {Rh(CO₂H)}⁻, **12c**, który po odłączeniu cząsteczki tlenku węgla przechodzi w anion {RhH⁻}, **12d**. Anion **12d** reaguje

z wodą do wodoru cząsteczkowego, jonów OH^- oraz odtworzony zostaje związek $\{\text{Rh}\}$. Natomiast reakcja redukcji nitrobenzenu, prawa część cyklu katalitycznego, polega na skoordynowaniu cząsteczki nitrobenzenu do aktywnego kompleksu $\{\text{Rh}(\text{CO})\}$, **12b**. W wyniku kolejnych etapów atomy tlenu są przenoszone z nitrobenzenu do tlenku węgla i powstaje kompleks rodu z nitrenem, **12e**, który w reakcji z mieszaniną tlenku węgla i wody wytwarza aminę, dwutlenek węgla i wyjściowy, zregenerowany związek rodu **12a**.



Schemat 12. Mechanizm reakcji karbonylowania nitrozwiązków za pomocą mieszaniny $\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$ katalizowanej przez $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [118], gdzie „{ }” oznacza jedno- bądź wielordzeniowe związki pośrednie rodu, o nieznanym dokładnie strukturze.

Przykładem innego układu katalitycznego, dla którego zaproponowano istnienie nitrenu w stadium pośrednim jest $[(\text{PPh}_3)_2\text{PtCl}_2/\text{Et}_3\text{N}/\text{SnCl}_4]$ [144]. Tlenek węgla odrywa atomy tlenu z grupy nitrowej i jako przejściowy produkt powstaje nitren (równanie 21), ponownie reagujący z CO do izocyjanianu fenylu (równanie 22), który z wodą tworzy kwas fenylokarbaminowy, rozkładający się do CO_2 i aminy aromatycznej (równanie 23).



Gdy w reagującej mieszaninie brakuje wody, redukcja nitrozwiązków nie zachodzi, co oznacza, że woda jest w tym procesie jedynym źródłem protonów, aczkolwiek powstały prace [141], gdzie przypuszczalnym źródłem protonów był rozpuszczalnik np.: etanol.

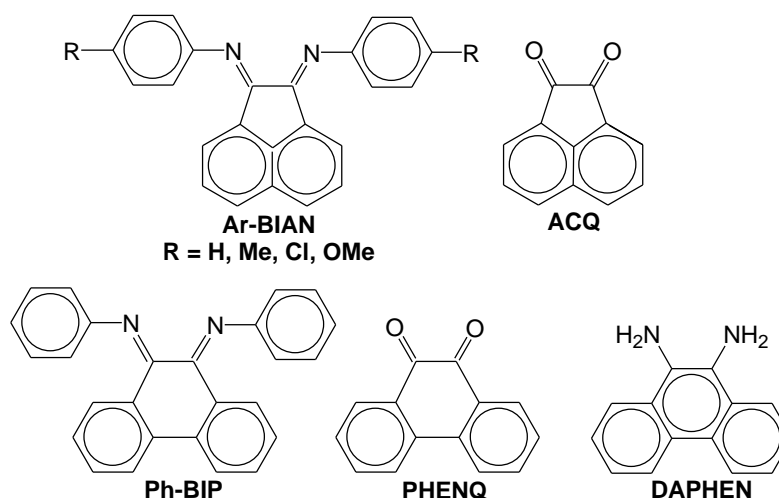
Układy katalityczne

Mechanizmy zamieszczone na Schematach 10-12 zostały zaproponowane na podstawie wyników badań szeregu układów katalitycznych w reakcjach karbonylowania nitrozwiązków. Od wielu lat prowadzone są prace nad udoskonaleniem katalizatorów redukcji związków nitrowych za pomocą mieszaniny CO/H₂O. Jednymi z najlepiej zbadanych katalizatorów stosowanych w reakcji redukcji nitrozwiązków za pomocą mieszaniny CO/H₂O są karbonylki odpowiednich metali [43,146-150]. Pierwszym zastosowanym kompleksem był Fe(CO)₅ [141]. Następnie szczegółowo zbadano karbonylki rodu i rutenu z dodatkiem amin i fosfin jako ligandów. Nomura badając układ składający się z karbonylku rutenu Ru₃(CO)₁₂ [140] stwierdził, że dodatek niewielkiej ilości odpowiedniej aminy alifatycznej, szczególnie diizopropylaminy, dibutyloaminy, piperidyny i trietyloaminy powodował wzrost wydajności reakcji. Reakcję redukcji wobec Ru₃(CO)₁₂ przeprowadzono również dla serii nitrozwiązków z różnymi podstawnikami w pierścieniu aromatycznym m. in. fluorowcami, grupami nitrylowymi oraz karbonyłowymi stwierdzając, że nie nastąpiła redukcja tych grup funkcyjnych, natomiast otrzymano odpowiednio podstawione aniliny.

Z uwagi na fakt, że karbonylek rutenu Ru₃(CO)₁₂ wykazuje wysoką aktywność w redukcji nitrozwiązków aromatycznych do odpowiednich anilin za pomocą mieszaniny CO/H₂O, podjęto szereg badań nad udoskonaleniem tego katalizatora [151]. Wyniki uzyskane przez Ragainiego i współpr. wskazują, że szereg chelatujących diimin² (przedstawionych na Rysunku 4) pełni funkcję efektywnych promotorów Ru₃(CO)₁₂. Postuluje się, że aktywacja tego metalu przez aminy jest wynikiem utworzenia *in situ* kompleksu między ligandami aminowymi a katalizatorem stanowiącym aktywne centrum reakcji.

Najwyższy stopień konwersji nitrobenzenu oraz selektywność względem aniliny (69,4%) otrzymano dla ligandu Ar-BIAN i wyniki te były dwukrotnie wyższe niż dla ligandu 1,10-fenantroliny (Phen) zastosowanego w tych samych warunkach [151]. Gdy zmieniano podstawniki w pierścieniu aromatycznym Ar-BIAN, aktywność układu katalitycznego malała w następującej kolejności: Ar = Ph > Tol > p-ClC₆H₄ > p-MeOC₆H₄.

² Bis(aryloimino)acenaften (Ar-BIAN), bis(fenyloimino)fenantren (Ph-BIP) oraz ligandy chinonowe: acenaftenochinon (ACQ), 9,10-fenantrenochinon (PHENQ) - prekursorzy ligandów Ar-BIAN i Ph-BIP, a także 9,10-diaminofenantren (DAPHEN).



Rysunek 4. Wzory ligandów chelatujących: diimin (Ar-BIAN, Ph-BIP), ich prekursorów (ACQ, PHENQ) oraz diaminy (DAPHEN) [151].

Wpływ struktury ligandów aminowych na aktywność katalizatora w reakcjach redukcji nitrobenzenu do aniliny za pomocą mieszaniny CO/H₂O, zbadano także dla kompleksu *cis*-[Rh(CO)₂(amina)₂]PF₆ (gdzie: amina = 4-pikolina, 3-pikolina 2-pikolina, pirydyna, 3,5-lutydyna, 2,6-lutydyna) rozpuszczonego w pirydynie i jej pochodnych [43]. Heterocykliczne aminy pełnią w powyższym układzie dwojaką rolę: ligandu i rozpuszczalnika. Wydajność reakcji w zależności od rodzaju dodanej pirydyny malała w następującym szeregu: 2-pikolina > 2,6-lutydyna > 3,5-lutydyna > 3-pikolina > 4-pikolina > pirydyna. Taki sam katalizator, *cis*-[Rh(CO)₂(amina)₂]PF₆ (amina = pirydyna, 2-pikolina, 4-pikolina, 2,6-lutydyna), wykorzystano także w procesie WGSR prowadzonym w warunkach laboratoryjnych, otrzymując odwrotny rezultat niż w przypadku reakcji redukcji nitrozwiązków [152]. Aktywność katalizatora w reakcji WGSR malała w szeregu: 4-pikolina > pirydyna > 2-pikolina > 2,6-lutydyna, co sugeruje, że wzrost zasadowości amin oraz duża zawada steryczna sprzyja redukcji nitrobenzenu za pomocą CO/H₂O, przeciwnie niż to jest obserwowane dla reakcji konwersji CO w obecności tego samego układu katalitycznego. Podobne zależności między strukturą aminy a aktywnością katalizatora zaobserwowano dla RhCl₂(OH)•3H₂O i CuCl₂•2H₂O w roztworach wodnych pirydyny i jej pochodnych. Powyższe dane świadczą o tym, że konwersja CO zachodzi według innego mechanizmu niż redukcja nitrobenzenu za pomocą CO/H₂O, pomimo, iż można znaleźć nieliczne prace, proponujące wspólny mechanizm, zgodnie z którym nitrozwiązek ulega redukcji wodorem molekularnym powstającym w wyniku reakcji wody z tlenkiem węgla [142].

Wpływ podstawników w aminie na aktywność katalizatorów unieruchomionych na poli(4-winylopirydynie) P(4-VP) badano dla kompleksów typu [Rh(COD)(amina)₂](PF₆), gdzie COD to 1,5-cyklooktadien a amina to 4-pikolina, 3-pikolina, 2-pikolina, pirydyna,

3,5-lutydyna, lub 2,6-lutydyna [44,153]. Aktywność katalizatora w reakcji WGSR maleje w zależności od zastosowanej pirydyny w następującym szeregu: 4-pikolina > 3-pikolina > 2-pikolina > pirydyna > 3,5-lutydyna > 2,6-lutydyna, co oznacza, że dla ligandów aminowych nie posiadających zawady sterycznej szybkość reakcji konwersji tlenku węgla wzrasta wraz ze wzrostem zasadowości [153]. Niższa aktywność kompleksu zawierającego bardziej zasadową 2,6-lutydynę w porównaniu do wyników uzyskanych dla układu z 4-pikoliną wskazuje na dominację czynnika sterycznego nad elektronowym. Gdy ten sam katalizator zastosowano w reakcji redukcji nitrobenzenu, wydajność aniliny oraz konwersja nitrobenzenu w zależności od rodzaju zastosowanej pirydyny malała w szeregu: 2-pikolina > 4-pikolina > 3-pikolina > pirydyna > 3,5-lutydyna > 2,6-lutydyna [44]. Najwyższą aktywność uzyskano dla kompleksu z 2-pikoliną, co oznacza, że najbardziej zasadowe ligandy o umiarkowej zawadzie sterycznej (jeden podstawnik w pozycji *orto*) są najbardziej efektywnymi aktywatorami kompleksu w redukcji nitrozwiązków, podobnie jak to zaobserwowano dla kompleksu *cis*-[Rh(CO)₂(amina)₂]PF₆.

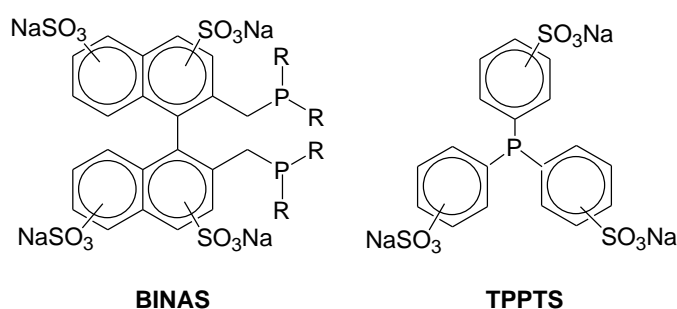
W reakcjach redukcji nitrozwiązków za pomocą mieszaniny CO/H₂O oprócz karbonylków rodzaju wykorzystano homogeniczny układ katalityczny składający się z RhCl₃•3H₂O w wodnych roztworach amin: dietyloaminie, trimetyloaminie, trietyloaminie, tetrametylenodiaminie, 2-metylopirydynie, N,N,N',N'-tetrametyloetylenodiaminie (TMEDA) [122]. Aktywność katalityczna układu zdefiniowana jako częstotliwość cykli katalitycznych TOF(anilina) [(mol aniliny) (mol Rh·24h)⁻¹], wzrastała w szeregu: trimetyloamina < dietyloamina < tetrametylenodiamina < trietyloamina < 2-pikolina < TMEDA. Zbadano wpływ podstawników w pierścieniu aromatycznym substratu na wydajność reakcji *p*-X-PhNO₂ → *p*-X-PhNH₂, stwierdzając, że wydajność ta malała dla podstawników X w następującym szeregu: NH₂ > CH₃ > H > F > Cl > CN, zgodnie ze zwiększającym się charakterem elektronoakceptorowym podstawnika X.

Wysoką aktywność katalityczną w reakcjach karbonylowania nitrozwiązków za pomocą mieszaniny CO/H₂O wykazują związki platyny. Przykładem układu zawierającego platynę jest [(PPh₃)₂PtCl₂/Et₃N/SnCl₄], zastosowany w redukcji aromatycznych nitrozwiązków mieszaniną CO/H₂O [144]. Dla tego układu stwierdzono, że obecność podstawników elektronodonorowych w pierścieniu aromatycznym substratu powoduje wzrost konwersji nitrobenzenu ale warunkiem jest brak zawady sterycznej (brak podstawników w pozycji *orto*).

Kompleksy palladu, podobnie jak kompleksy platyny, wykazują wysoką aktywność katalityczną w redukcji związków nitrowych do odpowiednich amin za pomocą mieszaniny

CO/H₂O. Przykładem są kompleksy octanu palladu z ligandami fosfinowymi [154]. Struktura ligandu fosfinowego nie wpływa na stopień konwersji nitrobenzenu - niemal identyczne stopnie przereagowania uzyskano dla niepodstawionej fosfiny PH₃ oraz dla fosfin z dużą zawadą steryczną P(*p*-C₆H₄)₃ i P(*p*-MeOC₆H₄)₃. Ważnym czynnikiem mającym wpływ na szybkość reakcji katalitycznej jest dobór odpowiedniego stosunku stechiometrycznego ligandu fosfinowego (P) do palladu. Najwyższą aktywność wykazywał układ, w którym P : Pd = 4.0. Wpływ podstawników w pierścieniu aromatycznym nitrobenzenu na stopień przereagowania malał w następującym szeregu: *p*-MeOC₆H₄NO₂ > *p*-H₂NC₆H₄NO₂ > *o*-MeC₆H₄NO₂ = *p*-(COOH)C₆H₄NO₂ = C₆H₄NO₂ > *p*-ClC₆H₄NO₂, co oznacza, że podstawniki elektronodonorowe sprzyjają redukcji nitrobenzenu.

Redukcja nitro związków może być także prowadzona w układzie dwufazowym woda/rozpuszczalnik organiczny [155]. Należy wówczas stosować rozpuszczalne w wodzie ligandy, np. zawierające grupy sulfonowe. Zaletą tej metody jest możliwość prostego odseparowania produktów reakcji pozostających w fazie organicznej, podczas gdy katalizator pozostaje w fazie wodnej, natomiast ograniczeniem jest konieczność stosowania wysokich stężeń katalizatora oraz małe ilości odzyskiwanego katalizatora. Jako modelowy proces zbadano redukcję pochodnych nitrobenzenu XArNO₂, gdzie X = CH=CH₂, COMe, CN, Cl do odpowiednich amin i azoksy związków. W reakcji zastosowano układ PdCl₂/BINAS lub PdCl₂/TPPS (wzory BINAS i TPPS przedstawiono na Rysunku 5).



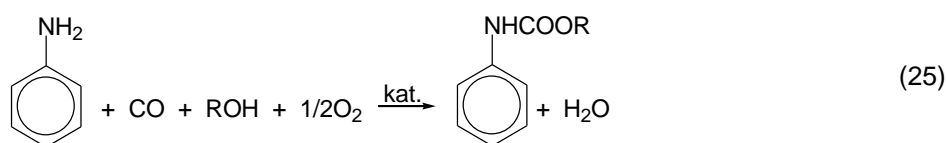
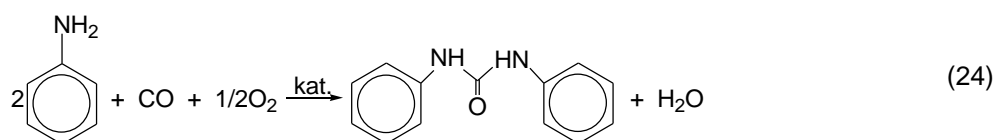
Rysunek 5. Wzory BINAS i TPPS [151], gdzie R = *m*-sulfonobenzen.

Najwyższą wydajność procesu uzyskano dla stosunku stechiometrycznego BINAS: PdCl₂ oraz TPPTS: PdCl₂ = 5.0. Ponadto zaobserwowano, że obniżanie temperatury od 120°C do 60°C oraz obniżanie ciśnienia od 120 do 60 barów powoduje zmniejszenie wydajności otrzymywania aniliny oraz wzrost wydajności azoksybenzenu, będącego produktem ubocznym.

I.3.2. Reakcje karbonylowania aromatycznych amin

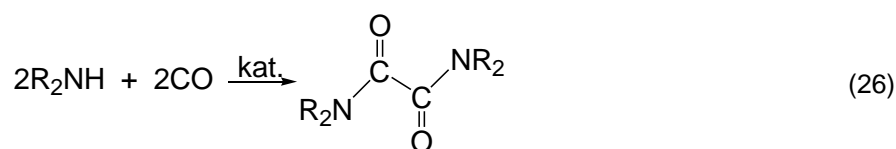
W przeciwieństwie do reakcji redukcyjnego karbonylowania nitro związków, reakcje utleniającego karbonylowania aromatycznych amin wymagają obecności utleniacza. W wyniku tych procesów otrzymywane są głównie mocznik i jego pochodne oraz karbaminiany [18,20,156]. Karbonylowanie amin, szczególnie alifatycznych, w odpowiednich warunkach może także prowadzić do uzyskania oksamidów i innych związków dikarbonylowych.

Karbaminiany i moczniki powstają w różnych rozpuszczalnikach: mocznik bądź jego pochodne tworzą się w rozpuszczalniku aprotycznym (równanie 24), natomiast w alkoholach - karbaminiany (równanie 25).



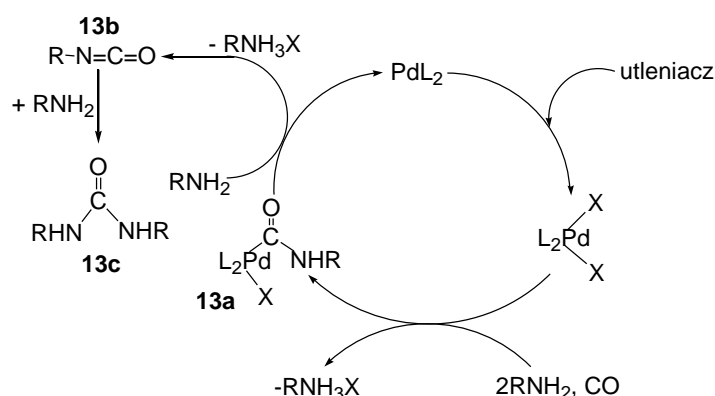
Moczniki mogą także powstawać w środowisku alkoholu, ale proces musi być prowadzony w temperaturze poniżej 150°C, ponieważ w wyższych temperaturach następuje rozkład mocznika do karbaminianu pod wpływem alkoholu, co można przedstawić sumarycznym równaniem 26 [18].

Mechanizm reakcji karbonylowania amin zależy od warunków: rodzaju użytego rozpuszczalnika, katalizatora, kokatalizatora, utleniacza oraz substratu [18,20,157-159]. W trakcie tego procesu w obecności katalizatora palladowego zawsze następuje redukcja Pd(II) do Pd(0) a kluczowym etapem jest ponowne utlenienie Pd(0) do aktywnej formy Pd(II) [20,157]. Czynnikiem utleniającym mogą być m. in.: tlen molekularny [156,159], nitro związki aromatyczne [132,159,160], jod [161], chinon i jego pochodne [157,162], związki nienasycone np. 1,4-dichlorobut-2-en (DCB) [157]. Dane literaturowe wskazują, że w zależności od rodzaju utleniacza głównymi produktami reakcji są moczniki – gdy stosowany jest I₂, bądź oksamidy, które powstają w trakcie karbonylowania amin alifatycznych w obecności DCB [157]. Powstawanie oksamidów (równanie 26) jako produktów ubocznych w syntezie moczników zaobserwował m. in. Tsuji podczas karbonylowania aniliny w obecności PdCl₂ bez dodatku utleniacza [163], oraz Murahashi - podczas karbonylowania amin drugorzędowych w obecności O₂ [158].



Stosowane układy nie charakteryzują się wysoką selektywnością względem moczników – często powstaje mieszanina moczników i oksamidów, jednak w trakcie karbonylowania amin aromatycznych w odpowiednich warunkach oksamidy stanowią produkty uboczne (kilka procent). W tej pracy mechanizm ich powstawania nie zostanie szerzej omówiony a uwaga zostanie poświęcona mechanizmowi otrzymywania moczników i karbaminianów. Poniżej zostały opisane przykładowe mechanizmy reakcji karbonylowania amin, w których utleniaczem jest tlen molekularny.

Zauważono, że drugorzędowe aminy (dimetyloamina, dibutyloamina, morfolina i in.) nie ulegają reakcji w tych samych warunkach, w jakich uzyskiwano wysokie wydajności podczas karbonylowania amin pierwszorzędowych [20]. W mieszaninie reakcyjnej wykryto izocyjaniany i wnioskowano, że karbonylowanie amin pierwszorzędowych przebiega przez pośrednie stadium izocyjanianu, dlatego zaproponowany został mechanizm reakcji karbonylowania amin do moczników, przedstawiony na Schemacie 13 [157,164]. Mechanizm ten prowadzi przez pośrednie stadium izocyjanianu (**13b**), powstającego w wyniku reakcji aminy z kompleksem karbamoilowym **13a** utworzonym na początku reakcji pomiędzy katalizatorem, aminą i CO. Utworzenie izocyjanianu (**13b**) z kompleksu karbamoilowego jest tu kluczowym etapem. W wyniku nukleofilowego ataku aminy na atom węgla w grupie izocyjanianowej (-N=C=O) powstaje mocznik.

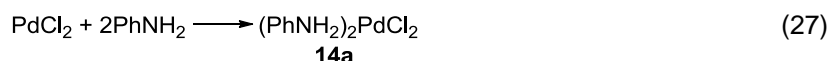


Schemat 13. Proponowany mechanizm karbonylowania amin do moczników [157], gdzie: X = Cl lub I, L = ligand.

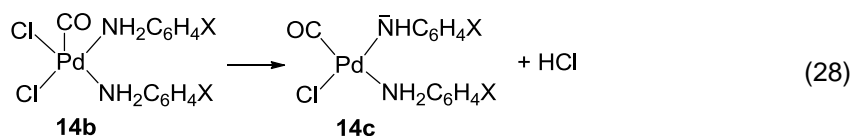
Wyniki badań kinetycznych prowadzonych przy wykorzystaniu szeregu kompleksów karbamoilowych w obecności układów zawierających PdCl₂, Pd(CH₃COO)₂ bądź Pd(0)

z ligandami trifenylfosfinowymi wskazują, że powstawanie izocyjanianu jest rezultatem utraty protonu przez ugrupowanie karbamoilowe [157]. Jod cząsteczkowy bądź związki będące donorami jodu np. jodki metali alkalicznych wchodzi w skład najczęściej stosowanych układów katalitycznych pełniąc tam ważną rolę - utworzeniu izocyjanianu towarzyszy redukcja Pd(II) do Pd(0), który jest ponownie utleniany w wyniku utleniającej addycji I₂ do Pd(0) [157].

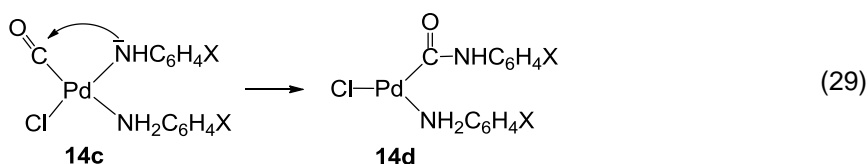
Zaproponowano również inny mechanizm, w którym kluczowym etapem jest redukcyjna eliminacja ligandów karbamoilowego i amidowego prowadząca do powstawania mocznika [153], co jest zgodne z mechanizmem sugerowanym wcześniej przez Alpera [165]. Taki przebieg reakcji został również zaproponowany dla karbonylowania aniliny w obecności tlenu jako utleniacza oraz układu katalitycznego PCl₂/Fe/I₂/Py [159]. Reakcja rozpoczyna się od koordynacji dwóch cząsteczek aniliny do Pd(II) w PdCl₂ i powstaje kompleks **14a**:



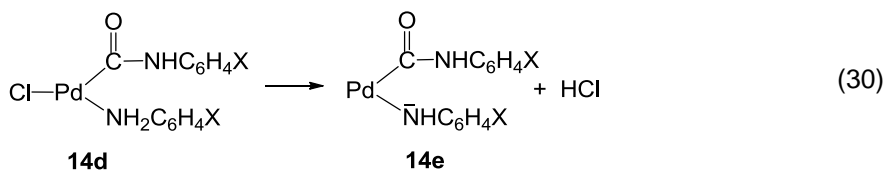
Po przyłączeniu cząsteczki CO tworzy się kompleks **14b** o strukturze piramidy tetragonalnej, w którym dochodzi do reakcji pomiędzy ligandem aminowym a chlorkowym, wydzielana jest cząsteczka HCl i powstaje ligand amidowy (równanie 28). W kompleksie **14c** ligand amidowy jest związany z atomem palladu wiązaniem σ.



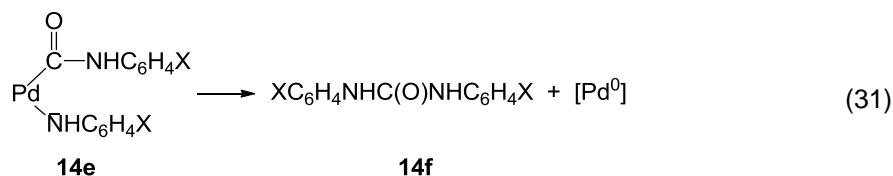
Obecność wolnej pary elektronowej na atomie azotu w ligandzie amidowym umożliwia nukleofilowy atak azotu na ligand CO:



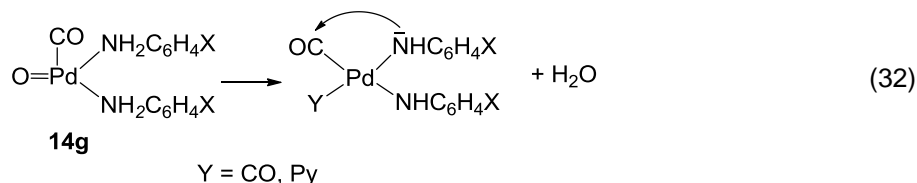
i powstaje kompleks **14d** zawierający ligand karbamoilowy. Obecność grup donorowych w pierścieniu aniliny (zwiększenie gęstości elektronowej na atomie azotu) sprzyja atakowi nukleofilowemu. W wyniku reakcji 30, między grupą aminową a ligandem chlorowym, powstaje HCl i ligand amidowy (kompleks **14e**).



Atak nukleofilowy ligandu amidowego na atom węgla grupy karbonylowej prowadzi do utworzenia N,N'-difenylocznika, (struktura **14f** w równaniu 31). Jednocześnie Pd(II) redukuje się do Pd(0), który może wytrącać się w postaci nieaktywnej czerni palladowej.



Aby mógł rozpocząć się kolejny cykl katalityczny, Pd(0) musi zostać zregenerowany (ponownie utleniony) do Pd(II). Rolę utleniacza pełni tlen molekularny, tworząc Pd=O, do którego przyłączają się dwie cząsteczki aniliny oraz cząsteczka CO i powstaje związek **14g**. Tlen reaguje z atomami wodoru znajdującymi się przy atomach azotu w ligandach aminowych. W obecności pirydyny, aniliny i CO odtwarzany jest kolejny cykl katalityczny (równanie 32).



W literaturze opisanych jest wiele układów katalitycznych wykorzystywanych w syntezie moczników oraz karbaminianów za pomocą utleniającego karbonylowania amin: jako metal wykorzystywany może być ruten [166-170], rod [160,171,172], kobalt [173,174], złoto [175,176] i miedź [177,178], wolfram [179] ale najbardziej aktywne układy zawierają w swym składzie pallad.

PdCl₂ bez utleniacza został po raz pierwszy zastosowany w reakcji karbonylowania amin przez Tsuji w 1966 roku [163]. Od tego momentu nastąpił intensywny rozwój badań w poszukiwaniu nowych wysoce selektywnych katalizatorów palladowych w syntezie moczników i karbaminianów.

Do najczęściej stosowanych katalizatorów należą: metaliczny pallad [180], pallad na nośnikach [181-184], a także sole i kompleksy palladu [17,20,157,164,185,186,187]. Oprócz palladu składnikiem układów katalitycznych jest często jod molekularny. We wszystkich reakcjach katalizowanych przez związki palladu jod (a dokładnie jony jodkowe) pełni funkcję promotora. Zgodnie z klasyfikacją twardych / miękkich kwasów i zasad podaną przez Pearsona, znajdujące się w ligandach atomy azotu lub tlenu są twardymi zasadami, natomiast jon jodkowy należy do miękkich zasad, czyli łączy się silnym wiązaniem z miękkimi kwasami (metalami na niskim stopniu utlenienia, polaryzowalnymi i bogatymi w elektrony)

[188]. Bez dodatku jodu większość reakcji karbonylowania amin zachodzi z niską wydajnością lub nie zachodzi wcale [183]. Wyniki badań wpływu różnych promotorów będących donorami jodu na aktywność stosowanych katalizatorów palladowych w reakcjach karbonylowania amin wskazują, że aktywność układów zależy od szybkości uwalniania jonów jodkowych do środowiska. Najwyższą aktywnością katalityczną charakteryzował się układ katalityczny zawierający cząsteczkowy jod, najniższą aktywność wykazywał układ z KI [170,183]. Zbadany został również wpływ ilości dodawanego promotora na konwersję amin aromatycznych oraz wydajność procesu i zauważono, że początkowe zwiększanie ilości dodawanego jodu w postaci soli NaI powodowało wzrost konwersji, a powyżej pewnego stężenia promotora wydajność i konwersja aniliny obniżały się. Obserwowane zjawisko wiązało się z zatruciem katalizatora [170,183,188].

Zgodnie z przedstawionym na Schemacie 13 mechanizmem reakcji karbonylowania amin, jednym z etapów jest utlenienie Pd(0) do aktywnej formy Pd(II). Reakcja Pd(0) z O₂ jest możliwa, jednak przebiega zbyt wolno i dochodzi do wytrącenia Pd(0) w postaci nieaktywnej czerni palladowej, dlatego wymagana jest obecność kokatalizatora pełniącego rolę utleniacza dla Pd(0) [185]. Takim kokatalizatorem może być inny metal np. miedź lub żelazo ale zamiast metalu stosowany jest jod, który efektywnie utlenia Pd(0) do Pd(II).

Fukuoka i współpr. [180] zastosowali układ katalityczny zawierający metaliczny pallad i jodek metalu alkalicznego do selektywnej syntezy N-fenylokarbaminianu w reakcji utleniającego karbonylowania aniliny. Zaletą stosowania takiego układu jest, prostota odzyskiwania katalizatora - metaliczny pallad może być bez większych strat odfiltrowany, a promotor (jodek metalu alkalicznego) jest stabilny w warunkach reakcji i nie ulega rozkładowi, zatem może być łatwo odseparowany od produktów. Opisany katalizator nie wymaga dodatku żelaza ani wanadu, które są często stosowane w innych układach [180].

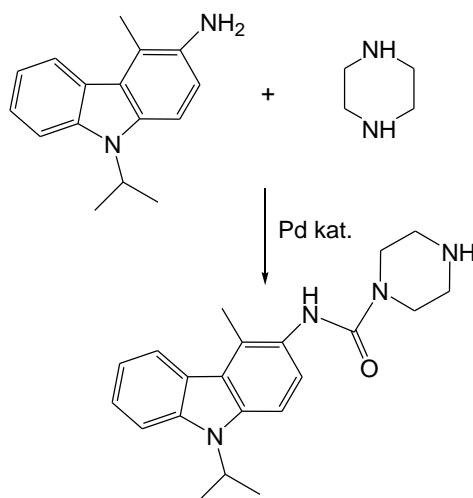
W literaturze szczegółowo opisane jest także zastosowanie katalizatora typu Pd/C-NaI do utleniającego karbonylowania aniliny [183] w celu otrzymania N,N'-difenyloloczownika, który w podwyższonej temperaturze w obecności alkoholu może być przekształcany do N-fenylokarbaminianu metylu (reakcja niekatalizowana). Reakcja karbonylowania aniliny w obecności CO i O₂ oraz 5% Pd/C zachodzi jedynie po dodaniu promotora – NaI lub jodu [183]. Aktywność katalizatora wzrasta ze wzrostem ilości NaI do pewnego granicznego stężenia, powyżej którego następuje spadek aktywności. Podobne obserwacje dotyczą zwiększania ilości dodawanego utleniacza (tlenu molekularnego). Zbyt duża ilość tlenu wpływa negatywnie na wydajność procesu [181,183]. Zbadano również wpływ ciśnienia cząstkowego CO: aktywność układu Pd/C-NaI początkowo wzrasta wraz ze wzrostem

ciśnienia CO do 35 atm, a następnie dla wyższych ciśnień nie ulega zmianie. Istotny jest również rodzaj rozpuszczalnika: zaobserwowano znacznie wyższą wydajność reakcji dla rozpuszczalników polarnych takich jak etanol, metanol, DMF, natomiast w rozpuszczalnikach niepolarnych katalizator wykazywał dużo niższą aktywność [183].

Innymi przykładami katalizatorów palladowych wykorzystywanych w karbonylowaniu amin są sole: PdCl_2 [17,163,180] i PdI_2 [20,164,170,185]. Chen i Chuang [17] prowadzili reakcje karbonylowania aniliny do N-fenylokarbaminianu za pomocą CO i O_2 w metanolu dla serii układów katalitycznych, otrzymując następujący szereg wzrastającej aktywności: $\text{PdCl}_2/\text{NaI} < \text{CuCl}_2/\text{NaI} < \text{PdCl}_2/\text{CuCl}_2 < \text{PdCl}_2/\text{CuCl}_2/\text{NaI}$. W trakcie reakcji powstawał produkt uboczny, N-metyloanilina [17]. Aktywność katalityczna układów zawierających PdCl_2 i halogenki miedzi CuX bądź CuX_2 w reakcjach utleniającego karbonylowania amin za pomocą CO/ O_2 do moczników oraz karbaminianów była opisana także przez innych badaczy [189-191].

Aktywnym katalizatorem karbonylowania amin do karbaminianów jest osadzony na polimerze bimetaliczny katalizator $\text{PVP-PdCl}_2\text{-MnCl}_2$ [192], gdzie PVP = poli(N-winylo-2-pirolidyna). Zaobserwowano, że PVP spełniała rolę efektywnego kokatalizatora, a wprowadzenie soli drugiego metalu znacznie zwiększa konwersję i selektywność badanej reakcji w porównaniu z wynikami uzyskanymi dla samego PdCl_2 . Aktywność katalityczna układów wzrastała w szeregu: $\text{PVP-PdCl}_2\text{-NiCl}_2 < \text{PVP-PdCl}_2\text{-CoCl}_2 < \text{PVP-PdCl}_2\text{-FeCl}_3 < \text{PVP-PdCl}_2\text{-MnCl}_2$.

PdI_2 był wykorzystywany jako katalizator w reakcjach karbonylowania amin do karbaminianów oraz moczników [164]. Już zastosowanie samego PdI_2 pozwalało na uzyskanie wysokich wydajności badanych procesów a dodatek KI wyraźnie zwiększał aktywność katalizatora. Układ $\text{PdI}_2\text{-KI}$ działa w łagodnych warunkach (100°C) w obecności mieszaniny powietrza, CO i CO_2 (brak CO_2 wpływa negatywnie na wydajność) [164]. Zastosowanie niepolarnych rozpuszczalników takich jak dioksan lub 1,2-dimetoksyetan sprzyjało powstawaniu moczników, podczas gdy w rozpuszczalnikach polarnych, takich jak N,N-dimetyloacetamid bądź N-metylopirolidon, powstawały oksamidy. Pierwszorzędowe aminy alifatyczne były bardziej reaktywne przy zastosowaniu tego układu katalitycznego niż aminy aromatyczne, te ostatnie zaś były bardziej reaktywne, gdy posiadały podstawnik elektronodonorowy. Ponadto okazało się, że opisywany układ katalityczny był wysoce aktywny podczas karbonylowania diamin aromatycznych do cyklicznych moczników, które otrzymywano z wydajnością 99%. Metodę tę wykorzystano w syntezie antagonisty receptora pewnego neuropeptydu, co jest przedstawione na Schemacie 15 [185].



Schemat 15. Schemat syntezy związku naturalnego za pomocą karbonylowania amin [185].

Katalizatorami wykorzystywanymi w reakcjach utleniającego karbonylowania amin są także kompleksy soli palladu. Do najczęściej opisywanych należą kompleksy z ligandami P-donorowymi [170] bądź N-donorowymi [193] np. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{bpy})$, gdzie bpy = 2,2'-bipirydyna. W literaturze można także znaleźć dane dotyczące zastosowania $\text{PdCl}_2(\text{SbPh}_3)_2$ oraz $\text{Pd}(\text{ppen})_2\text{Cl}_2$ [170]. W zależności od struktury i właściwości elektronowych ligandów kompleksy charakteryzowały się różną aktywnością katalityczną w tych samych warunkach prowadzenia reakcji, najaktywniejszy okazał się układ $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{bpy})/\text{NaI}$.

Reakcje katalitycznego utleniającego karbonylowania amin można także prowadzić w cieczach jonowych [194]. Jednym z pierwszych katalizatorów palladowych, który został zastosowany w cieczy jonowej, był kompleks $\text{Pd}(\text{fen})\text{Cl}_2$ [195], wykazujący najwyższą aktywność w cieczach takich jak BMImBF_4 , BMImPF_6 , BMImFeCl_4 oraz BMImCl^3 . Opisane układy zostały wykorzystane w karbonylowaniu aniliny za pomocą O_2 w metanolu i stwierdzono, że mieszanina katalizator/ciecz jonowa może być po reakcji odzyskiwana z wysoką wydajnością. Karbonylowanie aniliny w obecności nitrobenzenu wobec kompleksów soli Pd(II) oraz innych metali przejściowych z ligandami fosfinowymi m. in.: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ i $\text{Co}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ w cieczach jonowych⁴ prowadzi do otrzymywania N,N'-difenyloczników z wydajnością ok. 90% [160]. Karbonylowanie amin do odpowiednich moczników w obecności nitrobenzenu jako utleniacza prowadzono również

³ BMIm = kation 1-butylo-3-metyloimidazolowy.

⁴ DMIImBF₄ i EMIImBF₄, gdzie: DMIIm = kation 1-decylo-3-metyloimidazolowy; EMIIm = kation 1-etylo-3-metyloimidazolowy.

wobec kompleksu palladu metalicznego z cieczą jonową unieruchomionego na żelu krzemionkowym [160]. Zaletą wykorzystania nitrobenzenu jako utleniacza aniliny jest ominięcie konieczności stosowania wybuchowej mieszaniny CO/O₂.

Utleniające karbonylowanie amin może być także katalizowane metalamakrocyclicznymi związkami jak metalaporfiryny oraz kompleksy metali przejściowych m. in. palladu z zasadami Schiffa [196]. Najwyższą aktywność katalityczną uzyskano dla kompleksów z salenem oraz dianionem tetrafenyloporfirynewym. Metalamakrocycliczne kompleksy charakteryzują się znacznie wyższą aktywnością katalityczną niż karbonylki metali, które również zostały zastosowane jako katalizatory w badanej reakcji [196].

Interesującą metodą jest selektywna i prowadzona w łagodnych warunkach synteza N,N'-dwupodstawionych moczników z wykorzystaniem katalizatora palladowego Pd(II) osadzonego na elektrodzie grafitowej [197], co umożliwiło proste i selektywne elektrochemiczne re-utlenienie Pd(0) do Pd(II). Najwyższą aktywnością katalityczną charakteryzowała się mieszanina kompleksu soli Pd(II) i soli Cu(II) np. Pd(PPh₃)₂Cl₂ bądź Pd(PPh₃)₂(OAc)₂ + Cu(OAc)₂. Uzyskane wyniki wskazują na synergizm między Pd(II) i Cu(II), biorącymi udział w reakcjach redoks [21,197].

Ostatnio zastosowano nanocząstki palladu związane na zeolicie NaY za pomocą grup 3-aminopropylotrimetoksylanowych jako katalizator reakcji karbonylowania amin do N,N'-dwupodstawionych moczników w obecności różnych promotorów m. in.: NaI, KI, CsI, LiI, I₂. Najwyższą aktywnością i selektywnością charakteryzował się układ zawierający I₂. Nanocząstki palladu są aktywnym katalizatorem (TOF = 152 mmol mmol⁻¹ h⁻¹) karbonylowania alifatycznych oraz aromatycznych amin do N,N'-dwupodstawionych moczników [25].

Porównanie karbonylowania nitrozwiązków i karbonylowania amin.

Biorąc pod uwagę wady i zalety obydwu sposobów otrzymywania izocyjanianów: karbonylowania nitrozwiązków (Rozdział I.3.1) i karbonylowania amin (Rozdział I.3.2), można wywnioskować, że bardziej dogodną metodą jest karbonylowanie nitrozwiązków, ponieważ:

- (i) aminy aromatyczne stosowane w utleniającym karbonylowaniu są otrzymywane w wyniku wcześniejszego uwodornienia odpowiednich nitrozwiązków, zatem poddając karbonylowaniu nitrozwiązki, pomijany jest proces wcześniejszego wytwarzania amin;

- (ii) 2,4-toluenodiamina odpowiadająca najczęściej wytwarzanemu związkowi, jakim jest 2,4-toluenodiizocyjanian (TDI), jest kancerogenna i nie powinna być stosowana na skalę przemysłową;
- (iii) do utleniającego karbonylowania amin potrzebny jest utleniacz (O_2) a stosowana mieszanina CO/O_2 jest wybuchowa w szerokim zakresie ciśnień [18];
- (iv) w trakcie utleniającego karbonylowania amin tworzy się stechiometryczna ilość wody (równania 25 i 26), która w wysokiej temperaturze może powodować hydrolizę mocznika i karbaminiany, a konieczność odprowadzania wody ze środowiska reakcji w warunkach dużego ciśnienia i wysokiej temperatury zwiększa koszty całego procesu.

Z drugiej strony, warunki redukcyjnego karbonylowania nitroarenów są całkowicie inne niż warunki karbonylowania nitrozwiązków alifatycznych. Jest to poważne ograniczenie, ponieważ oprócz izocyjanianów aromatycznych takich jak TDI i MDI (4,4'-metylenodiizocyjanian), izocyjaniany alifatyczne także są produkowane na skalę przemysłową, szczególnie w celu otrzymania poliuretanów. Firmy produkujące obydwa rodzaje izocyjanianów dążą do wprowadzenia jednolitych rozwiązań technologicznych, jednak ustalenie optymalnych, jednakowych warunków dla reakcji karbonylowania związków aromatycznych i alifatycznych jest bardzo trudne. Do tej pory nie udało się zoptymalizować warunków reakcji oraz stworzyć tak efektywnego układu katalitycznego, aby reakcja karbonylowania nitrozwiązków lub amin mogła konkurować pod względem ekonomicznym z metodą fosgenową. Ceny metali szlachetnych są bardzo wysokie a badane układy nie są wystarczająco selektywne. W większości przypadków, postęp w badaniach nad opracowaniem bardziej efektywnych układów katalitycznych oraz odpowiednich warunków reakcji został osiągnięty na zasadzie „prób i błędów”. Takie intuicyjne podejście nie jest najlepszą metodą wprowadzania ulepszeń, dlatego konieczne jest szczegółowe zrozumienie mechanizmu omawianych procesów.

I.4. Aktywność cytotoksyczna związków koordynacyjnych metali grup przejściowych

Kompleksy palladu(II) z N-heterocyklicznymi ligandami są szeroko badane nie tylko ze względu na ich aktywność katalityczną ale także pod kątem ich właściwości cytotoksycznych. Zainteresowanie kompleksami palladu(II) jako potencjalnymi lekami antynowotworowymi wynika z chemicznego podobieństwa palladu do platyny a związki koordynacyjne platyny(II), takie jak cisplatyna i karboplatyna, są powszechnie wykorzystywane w chemioterapii nowotworów [198].

Chemioterapia nowotworów

Z definicji, chemioterapia to stosowanie leków do eliminowania obcych organizmów lub patologicznie zmienionych komórek [199] i polega na leczeniu choroby nowotworowej za pomocą syntetycznych leków przeciwnowotworowych. Jest jedną z najważniejszych dziedzin farmakologii. Rosnąca liczba zachorowań stanowi istotny impuls dla poszukiwań nowych leków, które skutecznie działałyby przynajmniej przeciwko jednemu rodzajowi nowotworu. Chemioterapię nowotworów prowadzi się głównie przy użyciu leków cytostatycznych, które powodują zahamowanie lub spowolnienie podziałów oraz śmierć komórek nowotworowych. Stosowane są również leki hormonalne i leki celowane molekularnie (ang. *molecular targeted therapy*). Zazwyczaj pacjent przyjmuje jednocześnie kilka leków z różnych grup cytostatyków w celu jak najwydajniejszego zmniejszenia populacji komórek nowotworowych. Taki sposób leczenia ogranicza możliwość wystąpienia oporności komórek na dany lek, która często pojawia się po dłuższym podawaniu jednego związku chemicznego o konkretnym mechanizmie działania.

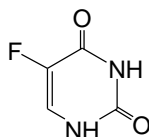
Podział i charakterystyka cytostatyków

Leki cytostatyczne są podzielone na 5 grup, w zależności od mechanizmu działania: a) leki alkilujące, b) antymetabolity, c) alkaloidy i inne związki pochodzenia naturalnego, d) antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne, oraz e) pozostałe leki przeciwnowotworowe [200].

Mechanizm działania leków alkilujących polega zazwyczaj na przyłączaniu się rodników alkilowych do DNA, w wyniku czego hamowany jest podział komórek. Leki te najskuteczniej działają w fazie S (faza, w której dochodzi do podwojenia ilości kwasu 2-deoksyrybonukleinowego). Zaliczane są do nich analogi iperytu azotowego, alkilowane

sulfoniany, iminy etylenowe, pochodne nitrozomocznika, epoksydy i inne. Głównym skutkiem ubocznym przyjmowania leków alkilujących jest bezpłodność [200].

Antymetabolity hamują reakcje enzymatyczne uniemożliwiając podział komórek nowotworowych. Niektóre z tych związków wbudowują się w strukturę DNA, blokując przyłączanie się właściwej cząsteczki, która jest niezbędna do syntezy DNA. Antymetabolity są swoiste dla fazy S cyklu komórkowego. Zalicza się do nich analogi pirymidynowe i purynowe oraz analogi kwasu foliowego. Przyjmowanie antymetabolitów powoduje uszkodzenie szpiku u pacjentów, ale nie wpływa niekorzystnie na układ pokarmowy [200]. Przykładem leku z omawianej grupy jest 5-fluorouracyl (*5-Fu*) - antymetabolit uracylu, od którego różni się obecnością atomu fluoru w pierścieniu pirymidynowym. Promień van der Waalsa atomu fluoru (1,35Å) jest porównywalny do promienia atomu wodoru (1,20Å), przez co *5-Fu* jest rozpoznawany przez enzymy działające na uracyl i jego metabolity. Na Rysunku 6 przedstawiono wzór strukturalny *5-Fu*.



Rysunek 6. Wzór strukturalny 5-fluorouracylu.

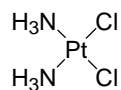
Formą aktywną 5-fluorouracylu jest jego 2'-deoksynukleotyd, który hamuje działanie syntazy tymidalanowej, enzymu katalizującego biosyntezę niezbędnego składnika DNA - tymidalanu. Bez udziału syntazy nie jest możliwa biosynteza DNA i następuje tzw. „śmierć komórki z braku tymidyny” (ang. *thymidineless death of the cell*) [199,201].

Kolejna grupa leków to inhibitory mitozy, do których zalicza się alkaloidy i związki naturalne m. in.: alkaloidy z grupy *Vinca* oraz taksany. Leki te działają swoiście podczas fazy M cyklu komórkowego (faza, w której następuje podział jądra i cytoplazmy). Alkaloidy z grupy *Vinca* powodują rozpad mikrotubul, natomiast taksany hamują podział mitotyczny poprzez stabilizację mikrotubul w fazie G2 (faza, w której następuje synteza białek trwa do momentu rozpoczęcia mitozy). Alkaloidami o działaniu cytostatycznym są również pochodne podofilotoksyny i kolchitycyny. Grupa tych leków jest neurotoksyczna i może negatywnie wpływać na układ pokarmowy oraz oddechowy [200].

Antybiotyki cytostatyczne wykazują szerokie spektrum działania. Mogą stabilizować nić DNA, uniemożliwiając rozplatanie spirali, co prowadzi do zahamowania replikacji. Niektóre antybiotyki są w stanie przecinać nić DNA, lub powodować efekt alkilujący

(charakterystyczny dla leków alkilujących). Do tej grupy związków zalicza się m. in.: antracykliny i ich pochodne oraz aktynomycyny. Działaniem niepożądanym związanym z przyjmowaniem antybiotyków cytostatycznych jest uszkodzenia mięśnia sercowego oraz płuc [200].

Do pozostałych leków przeciwnowotworowych należą związki platyny, metylohydrazyny, przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinazy proteinowej oraz inne. Przykładem związku platynowego jest *cis*-diaminadichloroplatyna(II) (*cis*-DDP, cisplatyna), nieorganiczny związek kompleksowy platyny na stopniu utlenienia +2, o strukturze płaskiej kwadratowej. Kompleks *cis*-DDP zawiera dwa ligandy chlorowcowe aktywne chemicznie oraz dwie skoordynowane cząsteczki amoniaku, Rysunek 7.



Rysunek 7. Wzór strukturalny cisplatyny.

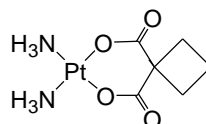
Związki, których cząsteczki zawierają atom metalu przejściowego, są ważną grupą potencjalnych cytostatyków. Niestety większość z nich charakteryzuje się dużą toksycznością, dlatego do najczęstszych skutków ubocznych towarzyszących stosowaniu tego typu leków należą: ototoksyczność, neurotoksyczność, nefrotoksyczność oraz gastrotoksyczność [38,198,202].

Na całym świecie prowadzone są liczne badania nad wynalezieniem i syntezą nowych aktywnych przeciwnowotworowo związków, charakteryzujących się z jednej strony toksycznością względem komórek nowotworowych a jednocześnie łagodniejszymi dla zdrowych tkanek i komórek w organizmie pacjenta [203,204].

I.4.1. Cisplatyna i jej pochodne

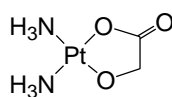
Intensywny rozwój badań związków koordynacyjnych metali jako potencjalnych leków przeciwnowotworowych zapoczątkowało odkrycie właściwości cytotoksycznych *cis*-diaminadichloroplatyny(II) dokonane przez Barnetta Rosenberga w 1969r [205]. Związek ten był otrzymany przez Peyrone'a już w 1845 roku a jego struktura została określona w 1893 roku przez Wernera, jednak dopiero po odkryciu Rosenberga stwierdzono, że może być on używany jako lek przeciwnowotworowy [38]. *cis*-diaminadichloroplatyna(II) (cisplatyna, *cis*-DDP) została wprowadzona do leczenia w 1978 roku i była podawana pacjentom z rakiem jajnika i rakiem jąder. Niestety, poza efektem terapeutycznym, cisplatyna,

wywołuje wiele groźnych efektów ubocznych: nefrotoksyczność, nudności, wymioty, reakcje alergiczne na lek, szumy w uszach, zmniejszenie liczby komórek szpiku kostnego. Wadą jest również brak aktywności przeciw wielu spotykanym nowotworom (rak okrężnicy bądź niedrobnokomórkowy rak płuca) oraz często pojawiająca się oporność komórek na cisplatynę [198,202,204]. Dlatego od wielu lat prowadzone są badania w celu wynalezienia nowych kompleksów, zarówno platyny jak i innych metali, charakteryzujących się wyższą aktywnością cytotoksyczną przeciw różnym typom nowotworów, także cisplatinoopornym, oraz powodujących mniejsze działania niepożądane. Początkowo efektem badań były proste analogi cisplatyny, tzw. „pochodne drugiej generacji”, których przykładem jest karboplatyna przedstawiona na Rysunku 8 – związek posiadający dwie grupy karboksylowe zamiast ligandów chlorowych. Lek ten charakteryzuje się porównywalnym spektrum działania do *cis*-DDP ale wykazuje znacznie mniejszą toksyczność, w wyniku czego jest podawany pacjentom nie przyswajającym *cis*-DDP. Jest on powszechnie stosowany do dziś m. in.: w przypadku raka jajnika. [38,198,204].



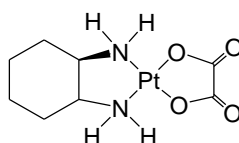
Rysunek 8. Wzór strukturalny karboplatyny.

Kolejnym kompleksem platyny(II) należącym do „pochodnych drugiej generacji” jest nedaplatyna, przedstawiona na Rysunku 9, zatwierdzona w Japonii jako lek przeciwko rakowi jader, płuca oraz prostaty. Nedaplatyna nie wykazuje działania neurotoksycznego, które jest charakterystyczne dla większości leków platynowych [38,198,206].



Rysunek 9. Wzór strukturalny nedaplatyny.

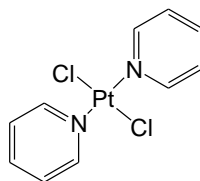
W ostatnich latach opracowano tzw. „pochodne III generacji”, które w większości są jeszcze w fazie badań klinicznych. Przykładem kompleksu wpisanego do rejestru leków już w ponad 60 krajach [206] jest oksaliplatyna (Rysunek 10), związek zawierający w swojej cząsteczce grupę 1,2-cykloheksanodiaminową.



Rysunek 10. Wzór strukturalny oksaliplatyny.

Oksaliplatyna efektywnie blokuje replikację DNA i jest stosowana głównie w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego [38,198,204,207].

Wszystkie opisane wyżej związki koordynacyjne platyny(II) wykazują geometrię rozmieszczenia ligandów *cis* a izomer cisplatyny o konfiguracji *trans*, transplatyna (*trans*-DDP), wykazuje brak aktywności przeciwnowotworowej, dlatego początkowo uważano, że tylko kompleksy o geometrii *cis* mogą być aktywne terapeutycznie. Jednak na początku lat 90-tych odkryto wiele *trans*-platynowych kompleksów, które wykazywały wysoką aktywność przeciwko różnym rodzajom nowotworów, w tym także niektórym cisplatinoopornym [202,208]. Do aktywnych cytotoksycznie związków *trans*-Pt należą m. in.: kompleksy *trans*-Pt(II)Cl₂ z płaskimi aminami, iminoeterem oraz alifatycznymi aminami a także związki koordynacyjne *trans*-Pt(IV)Cl₂. Zauważono, że kompleksy *trans*-Pt(II) z płaskimi aminami są o wiele bardziej aktywne niż *trans*-DDP oraz charakteryzują się taką samą bądź wyższą aktywnością cytotoksyczną w porównaniu do ich *cis*-izomerów i *cis*-DDP. Przykładem takiego związku jest zaprezentowana na Rysunku 11 *trans*-dipirydynodichloroplatyna(II), która wykazuje wysoką aktywność przeciw nowotworowi mysiej białaczki L1210 [202].



Rysunek 11. Wzór strukturalny *trans*-dipirydynodichloroplatyny(II).

Ogólny wniosek z przeprowadzonych badań był następujący: warunkiem aktywności cytotoksycznej kompleksów platyny(II) o konfiguracji *trans* jest obecność dwóch labilnych ligandów chlorowych oraz dwóch neutralnych ligandów, które są inertne w warunkach panujących w organizmie [38,202,204].

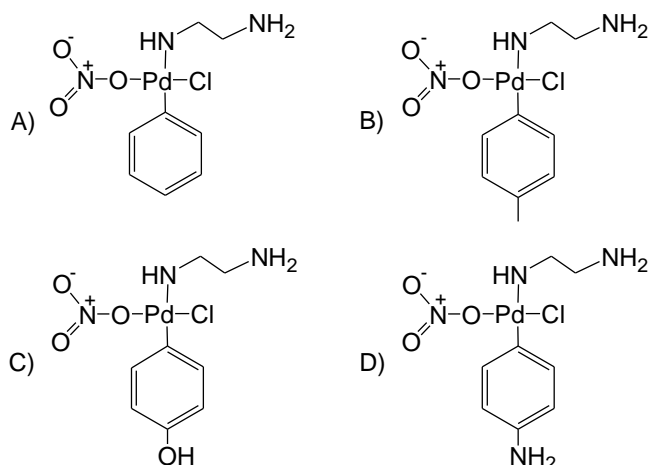
I.4.2. Związki kompleksowe palladu(II)

Od czasu stwierdzenia przeciwnowotworowego działania kompleksów platynowych o konfiguracji zarówno *cis* jak i *trans*, nastąpił intensywny rozwój badań związków koordynacyjnych innych metali grup przejściowych, w celu poszukiwania nowych, bardziej efektywnych leków [38]. Badano kompleksy tytanu, renu, osmu i irydu [38] w literaturze można znaleźć także nieliczne prace poświęcone aktywności katalitycznej kompleksów złota, miedzi, cyrkonu, bizmutu, cynku, kadmu [209,210], jednak obiecujące wyniki uzyskano

dopiero dla kompleksów rodu i rutenu z płaskimi, poliaromatycznymi aminami, takimi jak np. fenantrolina. Stwierdzono, że związki rodu i rutenu interkalują DNA, wiążąc się z dużą bruzdą – taki mechanizm działania nie został zaproponowany dla żadnego ze znanych wcześniej syntetycznych leków [38]. Ważnymi związkami są także kompleksy metali i bleomycyn (naturalnych pochodnych glikopeptydów). Dzięki obecności jonów metali, takich jak żelazo, mangan, nikiel, ruten, kobalt, czy miedź posiadających właściwości redukcyjne, możliwe jest przecinanie nici DNA przez bleomycyny i w konsekwencji powodowanie śmierci komórek [38]. Ze względu na chemiczne podobieństwo palladu do platyny, ogromne nadzieje są pokładane w związkach Pd(II) [37,211-216]. Jednak istnieją znaczące różnice we właściwościach chemicznych związków Pd i Pt, m.in.: kompleksy palladu(II) są znacznie bardziej reaktywne niż związki platyny(II), często ulegają reakcjom izomeryzacji oraz reakcjom wymiany ligandów [38]. Wysoka reaktywność związków palladu(II) stanowi istotny czynnik wpływający na ich aktywność cytotoksyczną, ponieważ kompleksy wprowadzone do krwioobiegu są narażone na działanie białek, cukrów, lipidów, jonów i wody, w wyniku czego mogą ulec dezaktywacji. Największe powinowactwo do palladu wykazują atomy tlenu (cząsteczki wody, grupy hydroksylowe i karboksylowe), azotu (grupy aminowe oraz związki N-heterocykliczne takie jak imidazol czy histydyna a także purynowe i pirymidynowe zasady azotowe z kwasami nukleinowymi włącznie) oraz siarki (w grupach tioeterowych i tiolowych metioniny oraz w grupach tiolowych cysteiny) [38,204,213,215]. Zbyt wysoka reaktywność związków Pd(II) może być przyczyną braku aktywności przeciwnowotworowej palladowych analogów *cis*- i *trans*-DDP oraz ich pochodnych. Prawdopodobnie kompleksy Pd(II) ulegają dezaktywacji przed dotarciem do DNA komórek rakowych [37]. Pojawiło się przypuszczenie, że wprowadzenie do kompleksu *trans*-Pd(II) ligandów kleszczowych silnie wiążących się z palladem bądź ligandów o stosunkowo dużej zawadzie sterycznej np. płaskich amin, może ograniczyć nadmierną reaktywność związków koordynacyjnych palladu oraz jednocześnie uczynić go aktywnym cytotoksycznie [37,198,211-217]. Z danych literaturowych wynika, że kompleksy *trans*-palladu(II) z odpowiednimi ligandami wykazują wysoką aktywność przeciw różnym typom nowotworów, także cisplatynoopornym. Pozytywne rezultaty uzyskano dla wielu związków kompleksowych zawierających cykliczne aminy [38,198,211,217,218], dlatego duże nadzieje są pokładane w kompleksach Pd(II) z ligandami N-heterocyklicznymi. Charakter chemiczny podstawników w pierścieniu ligandów aminowych warunkuje potencjalne właściwości przeciwnowotworowe kompleksów palladu(II) o geometrii *trans*. Ponadto, kształt i rozmiar ligandu może w różny sposób zmniejszać lub zwiększać

reaktywność kompleksu, np. ograniczać dostęp cząsteczek rozpuszczalnika oraz innych reaktywnych molekuł do metalu, w wyniku czego struktura amin ma wyraźny wpływ na właściwości cytotoksyczne kompleksu [38,198].

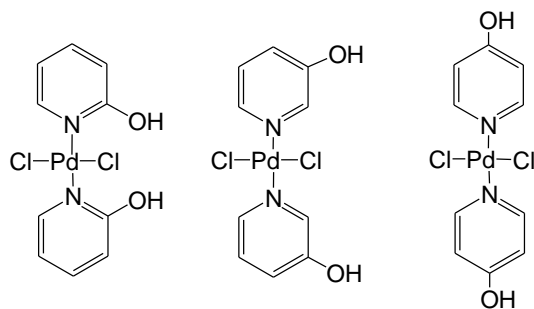
Zhao i współpracownicy [219] zbadali aktywność przeciwnowotworową kompleksów palladu(II) o wzorze przedstawionym na Rysunku 12 na linii komórkowej białaczki ludzkiej HL-60.



Rysunek 12. Wzory strukturalne kompleksów $[Pd(en)Cl(L)]NO_3$, gdzie: a) $L = Py$, b) $L = 4-MePy$, c) $L = 4-OHPy$, d) $L = 4-NH_2Py$.

Wszystkie badane związki powodowały zatrzymanie proliferacji komórek oraz wykazywały aktywność cytostatyczną podobną do *cis*-DDP. Zaobserwowano, że cytotoksyczność związku zależy od natury podstawnika w pierścieniu pirydyny i maleje wraz ze wzrostem mocy elektronodonorowej podstawnika [219]. Rezultaty uzyskane w trakcie badań dotyczących mechanizmu działania powyższych kompleksów wskazują, że efekt terapeutyczny wynika z wiązania się tych związków z DNA.

Aktywność przeciwnowotworowa kompleksów Pd(II) z płaskimi aminami była także obiektem zainteresowań grupy badawczej F. Huq [37]. Autorzy przeprowadzili badania cytotoksyczności trzech kompleksów palladu(II) z hydroksypirydynami, o wzorze ogólnym *trans*- $PdCl_2L_2$ (gdzie: $L = 2-OHPy$, $3-OHPy$, $4-OHPy$, Rysunek 13) na linii komórkowej raka jajnika A2780.



Rysunek 13. Wzory strukturalne badanych kompleksów PdCl_2L_2 .

Stwierdzono, że pozycja podstawnika w pierścieniu pirydyny ma wyraźny wpływ na aktywność cytotoksyczną kompleksu i wzrasta w następującym szeregu ligandów: 4-OHPy < 3-OHPy < 2-OHPy. Ponadto, autorzy zasugerowali, że kluczową rolę w aktywności cytotoksycznej mogą odgrywać wiązania wodorowe utworzone pomiędzy ligandami hydroksypirydynowymi a łańcuchami DNA komórek nowotworowych [37]. Wyniki uzyskane w trakcie różnych badań wskazują, że działanie cytotoksyczne związków koordynacyjnych *trans*-Pd(II) z pochodnymi pirydyny zależy zarówno od natury chemicznej podstawnika, jak i jego pozycji w pierścieniu pirydyny [220]. Oprócz wymienionych wyżej kompleksów aktywność przeciwnowotworową wykazywały również związki palladu zawierające ligandy takie jak m.in. pochodne pirazolu, tiosemikarbazony, zasady Schiffa i inne [211,214-217,221-223].

Pomimo, że odkryto wiele związków koordynacyjnych *trans*-Pd(II) charakteryzujących się wysoką aktywnością cytotoksyczną, mechanizm działania tych związków nie został dotychczas w pełni poznany, a dostępna literatura dotyczy przede wszystkim związków platyny, tj. *trans* i *cis*-Pt(II). Najbardziej szczegółowo został zbadany mechanizm działania cisplatyny, który jest podobny do działania bifuncyjnego leku alkilującego. Udowodniono, że najważniejszym wewnątrzkomórkowym celem dla *cis*-DDP jest DNA [38,204]. Cisplatyna tworzy trwałe wiązania z atomami azotu zasad azotowych znajdujących się w DNA - głównie guaniny. Wprowadzenie platyny do łańcucha DNA powoduje zaburzenie struktury podwójnej helisy, a w konsekwencji inhibicję procesu replikacji i/lub transkrypcji, w wyniku czego komórki nowotworowe przestają się dzielić [38,202,204,212]. Jako pierwsze tworzone są monoaddukty, które następnie przekształcają się w dwufunkcyjne wewnątrzniowe (ang. *intra-strand crosslinks*) 1,2-addukty *cis*-Pt-GG oraz rzadziej spotykane, addukty typu 1,3-, a także wiązania krzyżowe międzyniciowe (ang. *Inter-strand crosslinks*) [38,204]. Podobne rezultaty zostały uzyskane dla $\text{Pt}(\text{en})\text{Cl}_2$, gdzie en = etylenodiamina, która także tworzy z DNA addukty typu 1,2-

W przypadku *trans*-DDP zaobserwowano odmienny charakter połączeń z zasadami azotowymi w porównaniu do związków o konfiguracji *cis*. Transplatyna tworzy głównie wiązania krzyżowe międzyniciowe oraz wewnątrznicciowe połączenia typu 1,3- [38,204]. Brak aktywności cytotoksycznej transplatyny sugeruje, że obecność wewnątrznicciowych 1,2-połączeń charakterystycznych dla cisplatyny, jest prawdopodobnie odpowiedzialna za aktywność przeciwnowotworową *cis*-DDP [204]. Gdyby utworzenie połączeń międzyniciowych typu 1,2- było jedynym warunkiem aktywności cytotoksycznej, wówczas większość związków o konfiguracji *trans* byłaby nieaktywna. W literaturze są opisane *trans*-kompleksy charakteryzujące się cytotoksycznością porównywalną albo wyższą od cisplatyny [201]. Przykładem są związki koordynacyjne *trans*-Pt(II) z płaskimi aminami charakteryzujące się wysoką aktywnością wobec nowotworów cisplatynoopornych. Pomimo, że mechanizm działania związków *trans*-Pt nadal nie jest w pełni znany, uzyskane wyniki sugerują, że jest on inny niż mechanizm charakterystyczny dla związków o konfiguracji *cis*, co zostało potwierdzone metodami teoretycznymi przy użyciu programu komputerowego COMPARE [202].

Efekt terapeutyczny kompleksów *trans*-palladu(II) najprawdopodobniej jest wynikiem powstawania adduktów Pd-DNA (podobnie jak dla platyny). Wprawdzie zidentyfikowano monoaddukty kompleksów Pd(II) z guaniną, ale nie stwierdzono jeszcze obecności diadduktów [37]. Wyniki badań teoretycznych wskazują, że kompleksy *trans*-Pd(II) z płaskimi aminami czyli ligandami o stosunkowo dużych rozmiarach są w stanie tworzyć diaddukty z zasadami azotowymi [224], dlatego rozpoczęto intensywne badania związków *trans*-Pd.

II. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

Wprowadzenie

W badaniach nad istotą działania katalizatora cały czas poszukuje się korelacji między jego budową chemiczną a aktywnością i selektywnością a wyniki uzyskane w trakcie badania wpływu podstawników w pierścieniu ligandu na aktywność katalityczną związku koordynacyjnego dostarczają cennych informacji na temat działania katalizatora oraz mechanizmu procesu. W Pracowni Fizykochemicznych Podstaw Technologii Chemicznej Uniwersytetu Warszawskiego prowadzone są badania dotyczące mechanizmu reakcji karbonylowania nitrobenzenu oraz aniliny wobec układu katalitycznego $\text{PdCl}_2/\text{Fe}/\text{I}_2/\text{Py}$ [113-115,159,225-228]. Początkowo, zainteresowanie wzbudziły reakcje karbonylowania nitrobenzenu (NB) do N-fenylokarbaminianu etylu (FKE). Zbadano wpływ różnych parametrów: stężenia poszczególnych składników układu katalitycznego oraz ich wzajemnego stosunku molowego, ilości substratu, ciśnienia tlenu węgla(II), temperatury, czasu prowadzenia procesu na stopień konwersji, wydajność oraz selektywność reakcji karbonylowania nitrobenzenu. Uzyskane wyniki umożliwiły opracowanie oryginalnego układu katalitycznego $\text{PdCl}_2/\text{Fe}/\text{I}_2/\text{Py}$ oraz optymalizację warunków prowadzenia procesu, natomiast rezultaty badań dotyczących wpływu podstawników elektronodonorowych i elektronoakceptorowych w pierścieniu nitrobenzenu na wydajność reakcji pozwoliły na zaproponowanie mechanizmu reakcji karbonylowania nitrobenzenu w obecności PdCl_2 , w którym określono etap determinujący szybkość całego procesu.

Dotychczasowe badania mechanizmu działania kompleksów Pd(II) w procesach karbonylowania nitrobenzenu, redukcji nitrobenzenu oraz karbonylowania aniliny w obecności nitrobenzenu i tlenu molekularnego jako utleniaczy ograniczały się do zastosowania chlorku palladu(II) i jego kompleksu z pirydyną (PdCl_2Py_2) jako katalizatora, natomiast nie został jeszcze zbadany wpływ właściwości (struktury geometrycznej, elektronowej oraz trwałości) kompleksów chlorku palladu(II) z pochodnymi pirydyny - $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$, gdzie Py = pirydyna, $\text{X} = \text{CH}_3$ lub Cl , $n = 0-2$, na ich aktywność katalityczną. Nie określono również wpływu podstawnika w pierścieniu pirydyny (jego natury chemicznej i położenia w pierścieniu) na mechanizm, selektywność oraz wydajność badanych procesów. Ponadto, szereg zagadnień dotyczących mechanizmu tych procesów w obecności PdCl_2 nie został do tej pory wyjaśniony m. in. nie jest znana budowa centrum aktywnego oraz rola pirydyny. Uzasadnione jest zatem przeprowadzenie szeregu badań podstawowych w celu

szczegółowego poznania mechanizmu działania katalitycznego działania kompleksów Pd(II), a szczególności: zbadanie wpływu podstawników w pierścieniu pirydyny na strukturę geometryczną, na właściwości elektronowe oraz trwałość termiczną kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ a także zbadanie wpływu podstawników w pierścieniu X_nPy na konwersję, wydajność oraz selektywność procesów karbonylowania nitrobenzenu (NB) oraz aniliny (AN) w obecności katalizatorów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ w różnych warunkach. Wyniki tych badań pozwolą na określenie etapu determinującego szybkość każdego z badanych procesów oraz roli pirydyny w poszczególnych procesach. Celowe jest również podjęcie badań, które umożliwią określenie wpływu warunków reakcji: (i) temperatury, (ii) czasu reakcji, (iii) składników katalizatora (PdCl_2 , Fe, I_2 , Py), (iv) ilości rozpuszczalnika organicznego oraz wody na szybkość i mechanizm procesu karbonylowania aniliny w obecności tlenu jako utleniacza w obecności układu katalitycznego $\text{PdCl}_2/\text{Fe}/\text{I}_2/\text{Py}$ oraz dokonanie identyfikacji produktów głównych oraz pośrednich powstających w tym procesie.

W literaturze nie ma informacji na temat wpływu ligandów X_nPy na aktywność $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ w reakcjach karbonylowania nitrobenzenu do FKE, redukcji nitrobenzenu do AN oraz karbonylowania aniliny. Ponadto, pomimo faktu, iż określanie wpływu podstawników w pierścieniu pirydynowym na zasadowość pochodnych pirydyny było obiektem wielu badań [229-231], do tej pory nie powstała żadna praca w sposób systematyczny szeregująca zasadowość wszystkich mono- i dimetylowych oraz mono- i dichlorowych pochodnych pirydyny na podstawie parametru zasadowości określonego za pomocą jednej, tej samej, metody.

Szczególna uwaga poświęcona związkom palladu wynika również z ich potencjalnych właściwości cytotoksycznych. Ze względu na podobieństwo heterocyklicznych amin do zasad azotowych oraz ze względu na podobieństwo palladu do platyny, kompleksy palladu(II) z pochodnymi pirydyny (modelowymi N-heterocyklicznymi ligandami) powinny wykazywać powinowactwo do DNA i dlatego są postrzegane jako potencjalne leki antynowotworowe [37,211].

II.1. Wybór obiektów do badań

W pracy eksperymentalnej stosowano następujące odczynniki zestawione w Tabeli 1.

Tabela 1. Odczynniki stosowane w badaniach chemicznych oraz biologicznych.

ODCZYNNIK	PRODUCENT	CZYSTOŚĆ
Odczynniki do badań chemicznych ^a		
Rozpuszczalniki		
aceton ^b	POCh Gliwice	cz.d.a.
acetonitryl ^b	POCh Gliwice	cz.d.a.
alkohol etylowy ^c	POCh, Gliwice	99,8 %
chlorobenzen ^b	POCh, Gliwice	cz.d.a.
N,N-dimetyloformamid ^{b,d}	POCh, Gliwice	cz.d.a.
Pirydyna i pochodne pirydyny		
Pirydyna ^c	Sigma-Aldrich	cz.d.a.
2-metylopirydyna ^c	Sigma-Aldrich	98 %
3-metylopirydyna ^c	Sigma-Aldrich	99 %
4-metylopirydyna ^c	Sigma-Aldrich	99 %
2,6-dimetylopirydyna ^c	Sigma-Aldrich	99 %
2,4-dimetylopirydyna ^c	Sigma-Aldrich	99 %
3,5-dimetylopirydyna ^c	Sigma-Aldrich	98 %
2-chloropirydyna ^c	Sigma-Aldrich	99 %
3-chloropirydyna ^c	Sigma-Aldrich	99 %
2,4-dichloropirydyna ^c	Sigma-Aldrich	97 %
2,6-dichloropirydyna ^e	Sigma-Aldrich	98 %
3,5-dichloropirydyna ^e	Sigma-Aldrich	98 %
Gazy		
argon ^f	Praxair	99,999 %
tlenek węgla ^b	Multax	99,99 %
tlen molekularny ^b	Air Products	99,99 %
Substraty do reakcji karbonylowania		
anilina ^c	POCh, Gliwice	cz.d.a.
nitrobenzen ^c	POCh, Gliwice	cz.d.a.
Składniki układu katalitycznego		
chlorek palladu ^b	Sigma Aldrich	cz.d.a.
jod ^b	POCh Gliwice	cz.d.a.
żelazo - pył ^b	POCh Gliwice	cz.d.a.

Kontynuacja Tabeli na następnej stronie.

Tabela 1. Kontynuacja.

ODCZYNNIK	PRODUCENT	CZYSTOŚĆ
Odczynniki do badań biologicznych^b		
Media hodowlane		
IMDM (<i>Iscove's Modified Dulbecco's Medium</i>) ^g	Sigma Chemicals USA	cz.d.a.
RPMI-1640 (<i>Roswell Park Memorial Institute</i>)	Sigma Chemicals USA	cz.d.a.
plodowa surowica bydlęca FBS (<i>Fetal Bovine Serum</i>) inaktywowana w 56°C przez 30 min.	GibcoBRL	cz.d.a.
Roztwory		
roztwór aminokwasów	Sigma Chemicals USA	cz.d.a.
roztwór antybiotyków (penicylina, streptomycyna, amfoterycyna)	Sigma Chemicals USA	cz.d.a.
roztwór soli fizjologicznej	I.I.T.D. Wrocław ^h	cz.d.a.
L-glutamina	Sigma Chemicals USA	cz.d.a.
Inne		
glukoza	Sigma Chemicals USA	cz.d.a.
bromek 3-(4,5-dimetylotiazol-2-ilo)-2,5-difenylo-tetrazolowy (MTT)	Sigma Chemicals USA	cz.d.a.
propan-2-ol	Sigma Chemicals USA	cz.d.a.
cis-diaminadichloroplatyna (II) (cisplatyna, <i>cis</i> -DDP)	Sigma Chemicals USA	cz.d.a.
5-fluorouracyl (<i>5-Fu</i>)	Sigma Chemicals USA	cz.d.a.
woda dejonizowana		

^a Odczynniki stosowane w badaniach chemicznych przechowywano w eksykatorze nad żelazem krzemionkowym. ^b Odczynnik był stosowany bez wcześniejszego oczyszczania. ^c Odczynnik był poddawany osuszaniu poprzez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną (1h) w temperaturze wrzenia z dodatkiem wodoru wapnia (1g/5l), po czym bezwodny związek oddestylowywano w atmosferze suchego argonu do naczynia, w którym był przechowywany. Naczynie z bezwodnym rozpuszczalnikiem umieszczano w eksykatorze nad żelazem krzemionkowym. ^d N,N-dimetyloformamid był także stosowany jako rozpuszczalnik w badaniach biologicznych. ^e Odczynnik oczyszczano przez rekrytalizację. ^f Odczynnik był przed każdym użyciem przepuszczany przez kolumnę wypełnioną silikazem z naniesioną miedzią a następnie przez kolumnę z sitami molekularnymi 13X w celu usunięcia ewentualnych śladów wody i tlenu. ^g IMDM to medium hodowlane zawierające L-glutaminę. ^h I.I.T.D = Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej.

Linie komórkowe

W badaniach wykorzystano trzy linie komórkowe, które przed rozpoczęciem hodowli przechowywane były w ciekłym azocie, w temperaturze -170°C. Linie komórkowe nabyto z banku tkanek ATCC (*American Type Culture Collection*, USA). Do badań aktywności kompleksów palladu(II) użyto następujących linii komórkowych:

- (i) linia komórkowa ludzkiego raka piersi MCF-7 (*Michigan Cancer Foundation-7*), została wyprowadzona w 1970 roku od 69-letniej kobiety rasy białej, są to komórki rosnące w monowarstwie, na stałym podłożu, są adherentne;

- (ii) linia komórkowa ludzkiego raka prostaty PC-3 (*Prostate Cancer-3*) została wyprowadzona od 62-letniego mężczyzny rasy białej, komórki te rosną w monowarstwie, na stałym podłożu, są adherentne;
- (iii) linia limfoblastoidów białaczki ludzkiej CCRF SB (*Children's Cancer Research FundTM*) została wyprowadzona z krwi obwodowej 11-letniego chłopca rasy białej, komórki te rosną w zawieszynie, są koherentne.

II.2. Aparatura

Aparatura pomiarowa

Pomiary zasadowości pirydyny i jej pochodnych wykonano przy użyciu spektrofotometru UV – Visible CARY 50.

Analizę składu otrzymanych kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ oraz produktów badanych reakcji karbonylowania przeprowadzono za pomocą mikroanalizatora CHNS/O seria II model 2400 firmy Perkin Elmer. Struktury kryształów kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ zbadano na 4-kołowym dyfraktometrze rentgenowskim KM4CCD z wykorzystaniem monochromatycznego promieniowania MoK_α . Badany kryształ umieszczono w odległości 62 mm od detektora CCD. 600 ramek zmierzono co 2° z czasem naświetlania 6 sekund. Uwzględniono poprawkę Lorentza i polaryzacyjną. Zastosowano poprawkę na absorpcję. Analiza danych została przeprowadzona przy pomocy programów Oxford Diffraction. Struktury kryształów cząsteczek kompleksów rozwiązano za pomocą programu SHELXLS i udokładniono za pomocą programu SHELXL. Wszystkie struktury zostały udokładnione z elipsoidami drgań termicznych na poziomie prawdopodobieństwa 50%.

Widma UV-Vis pirydyny, pochodnych pirydyny oraz ich kompleksów z chlorkiem palladu(II) wykonywano w zakresie 200 – 800 nm, przy użyciu spektrofotometru UV - Visible CARY 50, w kwarcowej kuwecie o pojemności 1,3 ml i długości drogi optycznej 10 mm. Roztwory sporządzono w acetonitrylu (ACN).

Trwałość termiczną kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ zbadano za pomocą różnicowego kalorymetru skaningowego 910 DSC firmy Du Pont Instruments (USA) podłączonego do analizatora termicznego 9900 Computer/Thermal Analyzer oraz interfejsu GBIP. Do pomiarów termograwimetrycznych zastosowano termograwimetr Du Pont TGA 951 także podłączony do analizatora termicznego 9900 Computer/Thermal Analyzer oraz interfejsu GBIP. Analizę produktów rozkładu termicznego kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ przeprowadzono, wykorzystując dyfraktometr proszkowy, pracujący z lampą miedziową (promieniowanie

o długości 1.54Å) wyposażony w przystawki temperaturowe umożliwiające pomiar w zakresie -180 do 350°C. Aparat wyposażony jest w stolik do pomiarów reflektometrycznych.

Ilościową analizę produktów reakcji przeprowadzano przy użyciu chromatografu gazowego (GC-FID) Hewlett Packard 6980 z detektorem płomieniowo-jonizacyjnym (FID), z wykorzystaniem metody wzorca wewnętrznego. Stosowano kolumnę kapilarną typu HP-5 wypełnioną 5% fenylometylosiloksanem (grubość filmu 0,25 mm, długość 30 m). Gazem nośnym był azot. Identyfikację produktów ubocznych reakcji przeprowadzano przy użyciu chromatografu gazowego z detektorem spektrometrii mas GCMS-QP5050 marki Shimadzu. Wydajność N,N'-difenylocznika określono za pomocą chromatografu cieczowego firmy Waters z zastosowaniem kolumny Nova-pack C₁₈ i detektorem UV 486. Szybkość przepływu fazy nośnej (etanol/woda/acetonitryl 1:2:2) wynosiła 1ml/min. Wykorzystano również spektrometr Shimadzu FTIR 8201 PC. Widma IR wykonano techniką tabletki KBr, w zakresie 500-4000 cm⁻¹. Analizę polianiliny - produktu ubocznego reakcji karbonylowania aniliny w obecności tlenu jako utleniacza przeprowadzono za pomocą spektrometru NMR 300 MHz, firmy Varian, wzorcem zewnętrznym był CDCl₃, rozpuszczalnikiem – DMSO. Widma UV-Vis dla polianiliny otrzymano w DMF.

Ocenę postępów hodowli komórkowych oraz do obliczanie gęstości komórek przeprowadzono przy pomocy mikroskopu konfokalnego Olympus IX 70 FV 500. Do obliczania gęstości komórek w danej objętości stosowano również *Komorę Bürkera* oraz licznik komórek *Beckman Coulter Z1 Dua*. Natomiast spektrofotometr płytkowy skanujący *Power Wave XS* (Biotek Instruments, USA) był używany do oznaczania żywotności komórek po przeprowadzonym teście MTT.

Opis aparatury stosowanej do reakcji karbonylowania

Reakcje karbonylowania nitrobenzenu oraz aniliny prowadzono w autoklawie o pojemności 220 ml wykonanym ze stali kwasoodpornej, którego pokrywa była zaopatrzona w specjalnie skonstruowany zawór iglicowy pozwalający na bezpieczne dozowanie gazów do wnętrza reaktora oraz usuwanie produktów gazowych po zakończeniu reakcji, a także otwór zamykany gwintowanym korkiem umożliwiający dozowanie substancji ciekłych w strumieniu argonu. Do autoklawu był podłączony manometr a mieszanie zawartości autoklawu zapewniało mieszadło magnetyczne. Objętość mieszaniny reakcyjnej wraz z mieszadłem wynosiła ok. 30 ml, a zatem objętość zajmowana przez sprężony tlenek węgla była równa ok. 4/5 całkowitej objętości autoklawu, co spełnia wymogi stawiane reakcjom z udziałem gazów

(powyżej 2/3 objętości reaktora dla fazy gazowej). Autoklaw był umieszczany w termostатовanej łaźni olejowej.

II.3. Metodologia badań

II.3.1. Synteza kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$

Synteza kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ była prowadzona w atmosferze argonu. W kolbie okrągłodennej o pojemności 50 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczano 1,13 mmola PdCl_2 oraz 2,26 mmola pirydyny bądź odpowiedniej pochodnej pirydyny i 10 ml acetonitrylu jako rozpuszczalnika. Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po zakończeniu reakcji otrzymane kompleksy o żółtej barwie były odsączone na lejku Büchnera, przemywane acetonitrylem, krystalizowane z acetonu i suszone na powietrzu. Po wysuszeniu kompleksy przechowywano w eksykatorze nad żelalem krzemionkowym. Struktura kompleksów została określona za pomocą analizy elementarnej oraz rentgenografii strukturalnej.

II.3.2. Opis procedur karbonylowania

a) Karbonylowanie nitrobenzenu

Reakcje karbonylowania nitrobenzenu były prowadzone w warunkach standardowych, ustalonych w trakcie wcześniejszych badań prowadzonych w tym samym zespole badawczym [115]. W reaktorze umieszczano kompleks $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ (0,056 mmola) i Fe (2,68 mmola). Po uszczelnieniu pokrywy gumowymi o-ringami i skręceniu reaktora, ewakuowano powietrze stosując podciśnienie i przedmuchiwano argonem, czynność tę powtarzano trzy razy. Następnie w strumieniu argonu wprowadzano (przez otwór w pokrywie) I_2 (0,12 mmola), pirydynę bądź odpowiednią pochodną pirydyny (6,2 mmola) oraz nitrobenzen (81 mmoli)⁵ i etanol 20 ml.⁶ Po zamknięciu otworu wprowadzającego, tłoczono przez zawór iglicowy tlenek węgla(II) do zadanego ciśnienia wstępnego (40 atm). Po napełnieniu reaktora tlenkiem węgla(II) zamykano zawór, odłączano kapilarę doprowadzającą CO i autoklaw umieszczano w nagrzanej do temperatury 180°C łaźni olejowej, uruchamiając jednocześnie mieszadło magnetyczne. Po określonym czasie (120 minut)⁷ autoklaw chłodzono w łaźni wodnej do temperatury pokojowej. Następnie otwierano stopniowo zawór

⁵ W reakcji karbonylowania nitrobenzenu w obecności aniliny wprowadzono 27 mmoli nitrobenzenu oraz 54 mmole aniliny. Stosunek NB:AN = 1:2, co wynika ze stechiometrii równania 8 w Rozdziale I.3.

⁶ W reakcji karbonylowania nitrobenzenu za pomocą mieszaniny CO/H₂O wprowadzano dodatkowo odpowiednią ilość wody.

⁷ Czas prowadzenia reakcji karbonylowania nitrobenzenu w obecności aniliny wynosił 60 min.

iglicowy, usuwając nadmiar gazów. Mieszaninę z reaktora przenoszono ilościowo do odpowiedniego czystego pojemnika, przepłukując reaktor etanolem, który dołączano do mieszaniny poreakcyjnej. Gdy w mieszaninie poreakcyjnej były stałe produkty reakcji, oddzielano je, odsączając na lejku Büchnera, suszono na powietrzu a następnie ważono, natomiast przesącz poddawano następnie analizie GC-FID w celu określenia stopnia konwersji oraz wydajności procesu.

Reaktor był myty po każdej reakcji a następnie wygrzewany przez 3 h w temperaturze 120°C w celu wysuszenia.

b) Karbonylowanie aniliny w obecności tlenu jako utleniacza

Reakcje karbonylowania aniliny w obecności tlenu jako utleniacza prowadzono w analogiczny sposób jak reakcje karbonylowania nitrobenzenu, z następującymi różnicami:

- substratem była anilina,
- oprócz reakcji katalizowanych przez kompleksy, prowadzono także procesy w obecności PdCl_2 ,
- stosowano różne ilości Fe, I_2 , Py oraz X_nPy ,
- oprócz tlenku węgla (38 atm) wprowadzano do reaktora także tlen molekularny (6 atm),
- reakcje prowadzono w różnych temperaturach oraz czasie,
- produkty reakcji analizowano za pomocą GC-FID, GC-MS oraz HPLC.

Opis warunków, w jakich były prowadzone poszczególne reakcje znajduje się w rozdziale poświęconym omówieniu i dyskusji rezultatów pod każdą tabelą prezentującą wyniki analiz składu mieszanin poreakcyjnych.

c) Reakcja kompleksu $\text{PdCl}_2(\text{PhNH}_2)_2$ z tlenkiem węgla(II)

Reakcję kompleksu $\text{PdCl}_2(\text{PhNH}_2)_2$ z tlenkiem węgla(II) prowadzono w autoklawie opisanym w punkcie II.2. Kompleks $\text{PdCl}_2(\text{PhNH}_2)_2$ (0,7 mmol) i 10 ml chlorobenzenu ogrzewano w temp. 150°C, pod ciśnieniem $\text{CO} = 4 \text{ MPa}$, przez 60 min. Po zakończeniu reakcji uzyskano czerń palladową i biały osad, który odsączono i suszono na powietrzu. Produkt poddano krystalizacji z etanolu. Na podstawie analizy HPLC stwierdzono, że uzyskanym białym osadem był N,N'-difenylomocznik. T.t. = 235-237°C, IR (KBr): 3328, 3198, 1649 cm^{-1} .

II.3.3. Reakcja wymiany ligandów Py w kompleksie PdCl₂Py₂ przez PhNH₂

Reakcja wymiany ligandów pirydynowych na cząsteczki aniliny była prowadzona w autoklawie (opisanym w punkcie II.2) zaopatrzonym w mieszadło magnetyczne. Kompleks Py₂PdCl₂ (0.56 mmol), anilinę (10.8 mmol) i 4 ml etanolu ogrzewano w temp 180°C przez 60 min. Po zakończeniu reakcji otrzymano żółtawożółte płatki kompleksu PdCl₂(PhNH₂)₂. Otrzymany osad po krystalizacji z acetonu wykazywał temp. topnienia 240-245°C. Analiza elementarna C₁₂H₁₄N₂Cl₂Pd (%), teoret.: C 39,66, H 3,86, N 7,71, Cl 19,56; eksp.: C 39,98, H 3,97, N 7,74, Cl 19,04. IR (KBr): $\nu = 3287 \text{ m}, 3202 \text{ m}, 3117 \text{ m}, 1594 \text{ s}, 1573 \text{ s}, 1111 \text{ s}, 756 \text{ m cm}^{-1}$.

II.3.4. Pomiary zasadowości pochodnych pirydyny

Wartości pK_a dla pirydyny oraz jej pochodnych zostały wyznaczone metodą miareczkowania spektrofotometrycznego w mieszaninie metanol:woda (1:1) [232,233]. Stosowano następującą procedurę. Do 200 ml roztworu pirydyny (bądź pochodnej pirydyny) o stężeniu 10⁻⁴ M w mieszaninie rozpuszczalników metanol:woda (1:1) dodawano niewielkimi porcjami 1 M roztwór KOH w wodzie. Pomiary pH wykonywano elektrodą szklaną kalibrowaną na standardowe roztwory buforowe: octanowy o pH = 4 oraz węglanowy o pH = 11. Po każdorazowym dodaniu KOH i ustaleniu się wartości pH pobierano 0,5 ml roztworu do kuwety kwarcowej (szerokość = 1 mm) i mierzono widmo UV-Vis w zakresie 200 – 400 nm. Po pomiarze, próbki zwracano do miareczkowanej mieszaniny.

Serie widm transferowano do oprogramowania DATAN (wersja 3.1) firmy Multi D Analyses AB i za jego pomocą obliczano wartości pK_a. Przykładowo, dla pirydyny sprzężony układ kwas/zasada jest zdefiniowany jako:

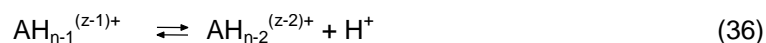


gdzie forma sprotonowana aminy jest kwasem a wolna amina zasadą.

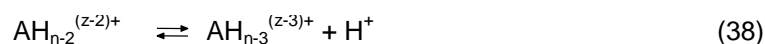
Program DATAN oblicza stężenia form zdysocjowanych i niezdisocjowanych oraz stałe równowagi kolejnych dysocjacji (równania 34-39), na podstawie analizy statystycznej (*Principal Component Analysis*) szeregu widm UV-Vis dla różnych pH.



$$K_1 = \frac{[\text{AH}_{n-1}^{(z-1)+}][\text{H}^+]}{\text{AH}_n^{z+}} \quad (35)$$



$$K_2 = \frac{[\text{AH}_{n-2}^{(z-2)+}][\text{H}^+]}{\text{AH}_{n-1}^{(z-1)+}} \quad (37)$$



$$K_3 = \frac{[AH_{n-3}^{(z-3)+}][H^+]}{AH_{n-2}^{(z-2)+}} \quad (39)$$

Średnie wartości pK_a wraz z błędami statystycznymi obliczano z kilku serii miareczkowań spektrofotometrycznych.

II.3.5. Analiza termiczna

Pomiary kalorymetryczne. Trwałość termiczną kompleksów określono za pomocą różnicowego kalorymetru skaningowego w zakresie temperatur 80 - 400°C, w przepływie azotu (ok. 6 dm³/h). Masa badanej próbki zazwyczaj wynosiła ok. 4 mg. Pomiary były prowadzone metodą dynamiczną (nieizotermiczną) a programowana liniowa prędkość wzrostu temperatury, β , wynosiła od 7 do 20 K/min. Po zakończeniu eksperymentu wyznaczano temperaturę początku rozkładu (t_{on}) oraz temperaturę maksymalnego wydzielienia ciepła (t_{max}). Dla każdej szybkości ogrzewania próbki (β) pomiar powtarzano trzykrotnie a prezentowane wyniki są średnią arytmetyczną. Rozbieżność wyników w serii oznaczeń danej próbki w ustalonych warunkach sięga 2%.

Pomiary termograwimetryczne. Efekt zmiany masy podczas rozkładu termicznego poszczególnych ligandów w badanych kompleksach wyznaczono za pomocą analizy termograwimetrycznej w zakresie temperatur 80 – 600°C, w przepływie azotu (ok. 6 dm³/h). Stosowano platynowe naczynka, masa próbki wynosiła za każdym razem ok. 5-8 mg.

Wyznaczanie energii aktywacji rozkładu kompleksów. Metodą stosowaną do obliczenia parametrów kinetycznych z pomiarów nieizotermicznych była izokonwersyjna metoda Ozawy-Flynn-Walla (OFW) [234-236]. Punkty charakterystyczne termogramu takie jak początek i maksimum efektu termicznego odpowiadają stałemu stopniowi przereagowania, a zatem temperatury im odpowiadające mogą być stosowane do obliczenia parametrów kinetycznych. W tym celu dla każdego kompleksu $PdCl_2(X_nPy)_2$ (masa próbek wynosiła ok. 4 mg) wykonano serię pomiarów przy różnej szybkości grzania ($\beta = 7; 10; 12,5; 15; 17,5; 20^\circ C/min$) za pomocą różnicowego kalorymetru skaningowego. Z każdego termogramu wyznaczono wartości t_{max} , które po przeliczeniu na temperaturę w skali bezwzględnej posłużyły do wyznaczenia parametrów równania:

$$\log \beta = AT^{-1} + B \quad (40)$$

gdzie T jest temperaturą t_{max} w kelwinach, A i B to współczynniki prostej obliczone metodą najmniejszych kwadratów, natomiast β to szybkość wzrostu temperatury. Wartość energii aktywacji wyznaczono z równania:

$$E_a = - 2,19R \, d(\log\beta) / dT^{-1} \quad (41)$$

gdzie parametr $d\log\beta/dT^{-1}$ odpowiada nachyleniu prostej A (z równania 40).

Stabelaryzowane w rozdziale II.8 wartości energii aktywacji podane są z wartością błędu obliczonego na podstawie odchył standardowych równania prostej (40).

II.3.6. Badanie ilości CO₂ powstałego w reakcji karbonylowania aniliny

Po zakończeniu reakcji karbonylowania aniliny w obecności O₂, wyjęciu reaktora z łaźni olejowej i ochłodzeniu, iglicę reaktora łączono z płuczką wypełnioną mianowanym roztworem NaOH (300 ml, 0,5 M NaOH), zaopatrzoną w spiek, którego zadaniem było wytworzenie pęcherzyków gazu. Gaz przepuszczano bardzo wolno, aby nastąpiła całkowita absorpcja CO₂ w NaOH. Następnie ilość pochłoniętego dwutlenku węgla oznaczano metodą Wardena [237].

II.3.7. Pomiary cytotoksyczności

Hodowla komórek.

Wszystkie komórki były hodowane w sterylnych butelkach hodowlanych (*Nunc*) o pojemności 10 ml i przechowywane w inkubatorze w temperaturze 37°C, w atmosferze powietrza zawierającego 5% CO₂.

Linia komórkowa MCF-7. Komórki ludzkiego raka piersi MCF-7 hodowane były w medium hodowlanym IMDM (500 ml), zawierającym L-glutaminę, do którego dodano płodową surowicę bydlęcą FBS (55 ml), 5 ml roztworu zawierającego antybiotyki (penicylinę, streptomycynę, amfoterycynę), roztwór aminokwasów (5 ml) oraz 40% roztwór glukozy (5 ml). Przesiew (pasaż) komórek przeprowadzano 2 razy w tygodniu w celu utrzymania odpowiedniej gęstości komórek oraz w celu dostarczenia pożywek i antybiotyków. Przesiewanie polegało na odciągnięciu pożywki, przepłukaniu komórek solą fizjologiczną, dodaniu trypsyny (1,5-2 ml) w celu oderwania komórek od podłoża (trypsynizacja), odciągnięciu trypsyny, dodaniu 10 ml świeżej pożywki oraz pobraniu jałową pipetą serologiczną odpowiednio 2,5 ml lub 3 ml zawiesiny komórek (w zależności od stopnia konfluencji czyli stopnia zagęszczenia), przeniesieniu jej do nowej butelki, a następnie uzupełnieniu odpowiednio 7,5 lub 7 ml świeżej pożywki hodowlanej.

Linie komórkowe PC-3 oraz CCRF SB. Komórki ludzkiego raka prostaty PC-3 oraz komórki limfoblastoidów białaczki ludzkiej CCRF hodowane były na pożywce w medium hodowlanym RPMI-1640 (500 ml), do którego dodawano płodową surowicę bydlęcą FBS (odpowiednio 55 ml do linii PC-3 i 110 ml do CCRF), L-glutaminę (5 ml), roztwór

antybiotyków (penicylina, streptomycyna, amfoterycyna) (5 ml), roztwór aminokwasów (5 ml) oraz 40% roztwór glukozy (5,2 ml do PC-3 i 5,5 ml do CCRF). Pasaż komórek PC-3, tak jak w przypadku komórek MCF-7, był wykonywany 2 razy w tygodniu. W zależności od stopnia konfluencji, po trypsynizacji, pobierano jałową pipetą serologiczną odpowiednio 1,5 lub 2 ml zawiesiny komórek, przenoszono ją do nowej butelki hodowlanej, a następnie uzupełniano odpowiednio 8,5 lub 8 ml świeżej pożywki hodowlanej. Pasaż komórek CCRF wykonywano 2 razy w tygodniu – pobierano z butelki hodowlanej 3 ml zawiesiny komórek, przenoszono ją do nowej i uzupełniano 7 ml świeżej pożywki hodowlanej.

Sporządzanie roztworów kompleksów palladu(II) oraz wzorców.

Kompleksy $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ rozpuszczono w N,N-dimetyloformamidzie (DMF), uzyskując roztwory nasycone. Zakres stężeń badanych związków Pd(II) w otrzymanych roztworach (w zależności od rozpuszczalności związku) wynosił pomiędzy 1,4 mmol a ok. 50 mmol/dm³. Roztwory substancji wzorcowych (cytostatyków używanych w chemioterapii: *cis*-DDP i *5-Fu*) uzyskano przygotowując nasycony roztwór *cis*-DDP w DMF o stężeniu 80 mmol/dm³, oraz sporządzono roztwór *5-Fu* w wodzie dejonizowanej o maksymalnym stężeniu wynoszącym 7,4 mmol/dm³.

Uzyskane roztwory stanowiły tzw. roztwory wyjściowe, których stężenia są zestawione w Tabeli 2. Do badania aktywności przeciwnowotworowej związków $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ sporządzano szereg rozcieńczonych roztworów o różnych stężeniach.

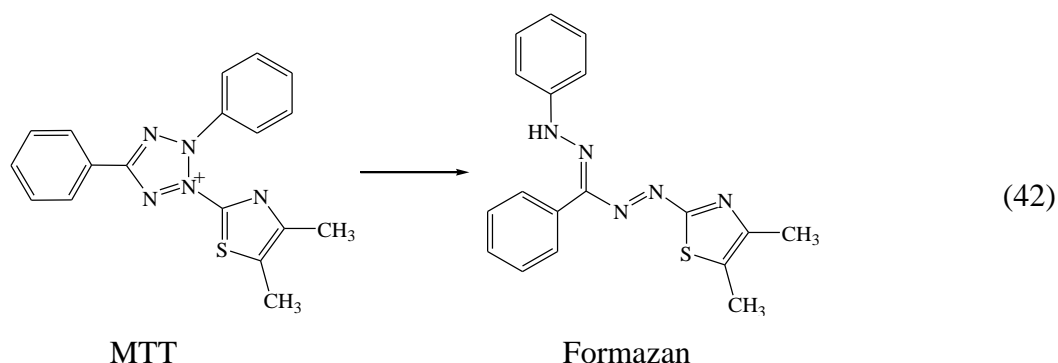
Tabela 2. Wartości stężeń badanych związków palladu (II) i wzorców w roztworach wyjściowych.

Związek	c [mmol/dm ³]	Związek	c [mmol/dm ³]
$\text{PdCl}_2(2\text{-MePy})_2$	36,0	$\text{PdCl}_2(3\text{-ClPy})_2$	53,6
$\text{PdCl}_2(3\text{-MePy})_2$	40,4	$\text{PdCl}_2(2,6\text{-Cl}_2\text{Py})_2$	3,7
$\text{PdCl}_2(4\text{-MePy})_2$	15,9	$\text{PdCl}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{Py})_2$	30,9
$\text{PdCl}_2(2,6\text{-Me}_2\text{Py})_2$	5,5	$\text{PdCl}_2(3,5\text{-Cl}_2\text{Py})_2$	1,4
$\text{PdCl}_2(2,4\text{-Me}_2\text{Py})_2$	18,9	$\text{PdCl}_2(\text{Py})_2$	42,6
$\text{PdCl}_2(3,5\text{-Me}_2\text{Py})_2$	7,0	<i>cis</i> -DDP	80,0
$\text{PdCl}_2(2\text{-ClPy})_2$	36,4	<i>5-Fu</i>	7,4

Badanie aktywności cytotoksycznej - test MTT [238,239]

Test MTT to metoda kolorymetryczna powszechnie wykorzystywana do określenia żywotności komórek. Metoda ta wykorzystuje proces redukcji bromku 3-(4,5-dimetylotiazolo-2-ilo)-2,5-difenylotetrazolowego (MTT) o żółtych kryształach do fioletowego formazanu [240]. Reakcja ta, przedstawiona za pomocą równania 42, jest

katalizowana przez enzymy – dehydrogenazy mitochondrialne, i zachodzi tylko w żywych komórkach.



Powstający formazan (fioletowe kryształki) są rozpuszczalne w izopropanolu i na podstawie absorbancji mierzonej przy długości fali $\lambda = 570$ nm można wyznaczyć liczebność żywych komórek.

Przygotowanie odczynników. Sporządzono roztwór MTT w odpowiedniej objętości soli fizjologicznej (PBS), uzyskując stężenie 5mg/ml. Otrzymany roztwór MTT rozcieńczano roztworem PBS w stosunku objętościowym 1:20 (roztwór wyjściowy MTT/PBS).

Roztwory kontrolne były mieszaniną DMF i medium hodowlanego (IMDM lub RPMI wzbogacone w składniki odżywcze i antybiotyki) w stosunku objętościowym 1:500 oraz 1:250 oraz roztwór będący mieszaniną wody dejonizowanej i medium hodowlanego w stosunku objętościowym 1:50 (tylko dla linii PC-3). Z przygotowanych, wyjściowych roztworów kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$, *cis*-DDP (stężenia podane w Tabeli 2) sporządzono szereg rozcieńczeń w DMF (lubw wodzie dejonizowanej dla *5-Fu*). Otrzymane roztwory związków palladu(II) i *cis*-DDP rozcieńczano medium hodowlanym w stosunku objętościowym 1:500 (również 1:250, po to by osiągnąć możliwie największe stężenie końcowe związku). Roztwory *5-Fu* rozcieńczano medium hodowlanym w stosunku objętościowym 1:50.

Przygotowanie komórek. Pobierano niewielką ilość zawiesiny odpowiednich komórek (sposób przygotowania zawiesiny opisano w punkcie II.3.8) i określano ich liczebność [ilość komórek/ml], używając w tym celu komory *Bürkera* bądź licznika komórek *Beckman Coulter Z1 Dual*. Po wykonaniu obliczeń, doprowadzano zawiesiny komórek do gęstości 5×10^4 komórek/ml (linia MCF-7), 6×10^4 komórek/ml (linia PC-3) oraz 5×10^5 komórek/ml (linia CCRF), rozcieńczając je pożywką hodowlaną.

Wykonanie testu MTT

Przygotowane roztwory komórek wysiewano na płytki 96-dołkowe, do każdego dołka dozując po 100 μ l. Płytki z komórkami MCF-7 i PC-3 wstawiano do inkubatora (37°C) na 24h, natomiast komórki CCRF po wysianiu na płytki nie wymagały inkubacji. Do każdego dołka zawierającego komórki dodawano 100 μ l roztworu badanych substancji (kompleksów lub związków wzorcowych). Po 48 lub 72 godzinach inkubacji (zależnie od rodzaju linii komórkowej) zlewano pożywkę z płytek. W eksperymentach wykorzystujących linie komórkowe CCRF przed usunięciem pożywki płytki wirowano przez 5 minut przy 3000 rpm. Następnie po zlanii pożywki ze związkami każdy dołek na płytce przepłukiwano roztworem PBS (komórki CCRF ponownie wirowano z prędkością 3000 rpm przez 5 min.) i dodawano do każdego dołka po 100 μ l (MCF-7 i PC-3) lub po 50 μ l przygotowanego roztworu MTT (CCRF). Płytki wstawiano ponownie do inkubatora (37°C) na 3h – przez ten czas zachodziła redukcja MTT do formazanu przeprowadzana przez żywe komórki. Następnie wirowano płytki w wirówce przez 5min. / 3000 rpm (tylko MCF-7 i PC-3, CCRF nie wirowano), odlewano roztwór MTT (oprócz CCRF) i dodawano po 200 μ l izopropanolu na każdy dołek w celu rozpuszczenia powstałych kryształów formazanu. Mierzono absorbancję przy długości fali $\lambda = 570$ nm za pomocą spektrofotometru mikropłytkowego *Power Wave XS* (Biotek Instruments, USA).

W celu określenia aktywności przeciwnowotworowej kompleksów palladu(II) w odniesieniu do badanych wzorców: *cis*-DDP (MCF-7, CCRF) oraz *5-Fu* (PC-3), wykonano niezależne doświadczenia dla każdej linii komórkowej (pomiarów wykonano w czterech powtórzeniach dla każdego stężenia związku). Dla linii MCF-7 przeprowadzono po cztery oddzielne doświadczenia dla niższych stężeń stężeń wybranych kompleksów (każdorazowo w czterech powtórzeniach), mające na celu porównanie aktywności cytotoksycznej badanych związków i *cis*-DDP. Wyniki uśredniano i poddawano analizie statystycznej.

Analiza statystyczna wyników. Dla każdego stężenia badanego związku oraz dla wzorców *cis*-DDP i *5-Fu* obliczono średnie z czterech pomiarów absorbancji, używając programu komputerowego Microsoft Excel i porównano je ze średnimi obliczonymi dla roztworu kontrolnego. Przyjęto, że wartość średnia absorbancji roztworu kontrolnego odpowiada 100% żywotności komórek. Obliczono także odchylenia standardowe i przeprowadzono analizę istotności statystycznej za pomocą testu t-Studenta, przyjmując poziom ufności 0,05.

Dla wzorców (*cis*-DDP i *5-Fu*), przy pomocy programu komputerowego SigmaPlot®, określono wartości indeksu IC₅₀ (ang. *inhibitory concentration*) – oznaczającego stężenie

hamujące, dla którego wzrost i proliferacja komórek w hodowli zostają zahamowane w 50% w stosunku do wzrostu komórek kontrolnych [241].

II.3.8. Obliczenia teoretyczne widm UV-Vis oraz stanów przejściowych

Obliczenia teoretyczne TD-DFT (obliczanie widm UV-Vis) zostały przeprowadzone za pomocą pakietu Gaussian 03 [242] oraz funkcjonału B3LYP [243,244]. Dla atomu palladu zastosowano bazę Stuttgart-Dresden (SDD) w wersji MWB28 [245]. W tym przypadku 28 elektronów rdzenia zostało zastąpionych przez pseudopotencjały (ang. *Effective Core Potentials*, ECP) a 18 elektronów było modelowanych przy pomocy funkcji bazy. Dla pozostałych atomów zastosowano standardowe bazy orbitali: optymalizację geometrii przeprowadzono przy użyciu bazy 6-31G(d) [246] zaś obliczenia TDDFT wykorzystano bazę 6-311+G(d) [247]. Wykonano obliczenia częstości drgań w podczerwieni w celu upewnienia się, że otrzymane punkty stacjonarne odpowiadają minimom na powierzchni energii potencjalnej. Dla każdej zoptymalizowanej struktury uzyskano 50 pojedynczych stanów wzbudzonych i odpowiadające im siły oscylatora za pomocą TD-DFT [248]. Analizę otrzymanych rezultatów przeprowadzono za pomocą GaussianSum2.2.5. [249] zaś wizualizację przeprowadzono z wykorzystaniem ChemCraft [250].

W odróżnieniu od obliczeń TD-DFT, obliczenia dotyczące stanów przejściowych charakterystycznych dla hydrolizy kompleksu $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ zostały przeprowadzone za pomocą pakietu Gaussian 09 [251]. Skorzystano z dwóch baz orbitali: Stuttgart-Dresden (SDD) w wersji MWB28 [245] i 6-31G(d) [246], wizualizację uzyskanych rezultatów przeprowadzono również za pomocą programu ChemCraft [250], podobnie jak w obliczeniach TD-DFT.

II.4. Wstęp do prezentacji i dyskusji wyników

Obecność podstawnika w pierścieniu aromatycznym N-donorowego ligandu wpływa na gęstość elektronową na atomie azotu i na zasadowość ligandu [252]. Istnieje liniowa zależność między zasadowością amin a ich nukleofilowością, a nukleofilowość ligandu bezpośrednio wpływa na gęstość elektronową na atomie centralnym [252,253]. W celu zbadania wpływu właściwości elektronodonorowych ligandów X_nPy na aktywność katalityczną oraz cytotoksyczną kompleksów $PdCl_2(X_nPy)_2$, określono zasadowość pirydyny oraz jej pochodnych o wzorze X_nPy (gdzie: Py = pirydyna; X = CH₃ lub Cl; n = 0-2). Następnie przeprowadzono syntezę oraz charakterystykę (badanie struktury, właściwości elektronowych oraz trwałości termicznej) szeregu kompleksów: $PdCl_2(X_nPy)_2$, których symbole oraz wzory sumaryczne zostały przedstawione w Tabeli 3.

Tabela 3. Symbol oraz wzór sumaryczny kompleksu $PdCl_2(X_nPy)_2$.

Symbol	Wzór
I	$PdCl_2(Py)_2$
II	$PdCl_2(2-MePy)_2$
III	$PdCl_2(3-MePy)_2$
IV	$PdCl_2(4-MePy)_2$
V	$PdCl_2(2,6-Me_2Py)_2$
VI	$PdCl_2(2,4-Me_2Py)_2$
VII	$PdCl_2(3,5-Me_2Py)_2$
VIII	$PdCl_2(2-ClPy)_2$
IX	$PdCl_2(3-ClPy)_2$
X	$PdCl_2(2,6-Cl_2Py)_2$
XI	$PdCl_2(2,4-Cl_2Py)_2$
XII	$PdCl_2(3,5-Cl_2Py)_2$

Aktywność katalityczną otrzymanych kompleksów wyznaczono badając ważne przemysłowo modelowe reakcje karbonylowania nitrobenzenu i aniliny. Procesami tymi były:

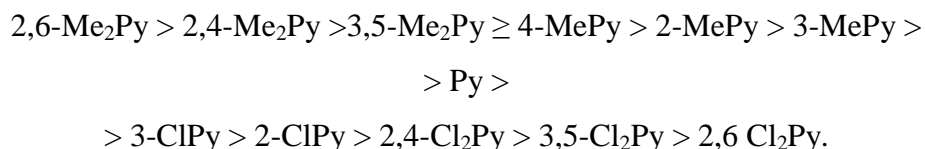
- karbonylowanie nitrobenzenu,
- karbonylowanie mieszaniny nitrobenzenu i aniliny,
- redukcja nitrobenzenu za pomocą CO/H₂O,
- karbonylowanie aniliny w obecności tlenu molekularnego jako utleniacza.

Przeprowadzono również badania dotyczące aktywności cytotoksycznej kompleksów na następujących liniach komórkowych: MCF7, CCRF, PC3.

II.5. Zasadowość ligandów X_nPy


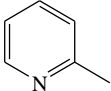
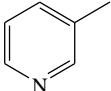
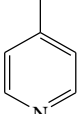
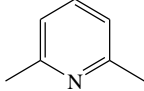
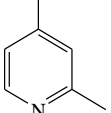
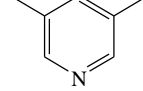
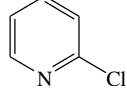
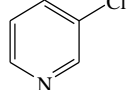
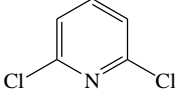
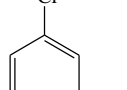
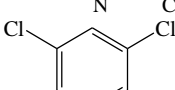
W celu określenia mocy donorowej pirydyny i jej pochodnych, określono ich zasadowość na podstawie wyznaczonych eksperymentalnie (w wyniku miareczkowania spektrofotometrycznego) wartości pK_a . Określenie kwasowości sprotonowanych form $[X_nPyH]^+$ jest dogodną metodą badania właściwości elektronodonorowych ligandów X_nPy a miareczkowanie spektrofotometryczne pozwala na jednoczesne wyznaczenie skrajnie wysokich oraz skrajnie niskich wartości pK_a . Na podstawie wyników zaprezentowanych w Tabeli 4 można zaobserwować dobrą zgodność uzyskanego szeregu pK_a z danymi literaturowymi [229]. Niewielkie odchylenia są widoczne jedynie dla położenia 2,6-dimetylopirydyny, 2,4-dimetylopirydyny oraz 3,5-dimetylopirydyny w wyznaczonym szeregu w porównaniu z wartościami podanymi wcześniej przez innych badaczy [230,231]. Mniej zadowalające wyniki uzyskane dla chloropirydyn w porównaniu do wartości pK_a uzyskanych dla metylopirydyn, są najprawdopodobniej spowodowane niską zasadowością Cl_nPy . Jednakże wartości pK_a uzyskane zarówno dla Me_nPy jak i Cl_nPy wykazują dobrą korelację z wartościami pK_{HB} ze skali termodynamicznej, która została otrzymana na podstawie pomiarów IR dotyczących trwałości wiązania wodorowego $X_nPy \cdots HO-CH_3$ [254].

Zgodnie z uzyskanymi przeze mnie wynikami zasadowość pirydyny i podstawionych pirydyn maleje w szeregu:



Otrzymany szereg świadczy o tym, że obecność metylowych podstawników w pierścieniu pirydyny powoduje większy wzrost gęstości elektronowej na atomie azotu niż podstawniki chlorowe. Zatem Me_nPy są silniejszymi ligandami elektronodonorowymi i silniej koordynują się do atomu metalu.

Tabela 4. Wartości pK_a pirydyny i jej pochodnych X_nPy .

X _n Py Struktura	(skrót)	pK_a				Symbol PdCl ₂ (X _n Py) ₂
		<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>e</i>	
	(Py)	5,21	5,23	12,5	4,09	I
	(2MePy)	5,76	5,97	13,5	5,38	II
	(3MePy)	5,67	5,69	13,4	5,17	III
	(4-MePy)	6,04	6,05	14,0	5,43	IV
	(2,6-Me ₂ Py)	6,81-7,06	6,63	14,4	6,20 ^f	V
	(2,4-Me ₂ Py)	5,07-6,98	6,80	15,4	6,1 ^f	VI
	(3,5-Me ₂ Py)	6,03-6,23	6,19	14,5	5,5 ^f	VII
	(2-ClPy)	0,49	0,61	7,1	2,0 ^f	VIII
	(3-ClPy)	2,74	2,83	10,8	2,6 ^f	IX
	(2,6-Cl ₂ Py)	-	-	-	0,97 ^f	X
	(2,4-Cl ₂ Py)	-	-	-	1,4 ^f	XI
	(3,5-Cl ₂ Py)	-	-	-	1,22 ^f	XII

^a Symol kompleksu PdCl₂ z X_nPy. ^b Wyniki z [229]. ^c Wyniki z [230]. ^d Wyniki z [231]. Wartości pK_a [kcal/mol] zostały obliczone na podstawie wartości wartości ΔG reakcji wymiany protonu między formą zdysocjowaną a niezdisocjowaną. ^e Wyniki uzyskane w tej pracy. Wartości pK_a (z błędem $\pm 0,05$ jednostki) zostały wyznaczone dla ligandów w mieszaninie metanol/woda (1:1), patrz Rozdział II.3.4. ^f Dla tych ligandów wartości pK_a są obarczone błędem $\pm 0,10$.

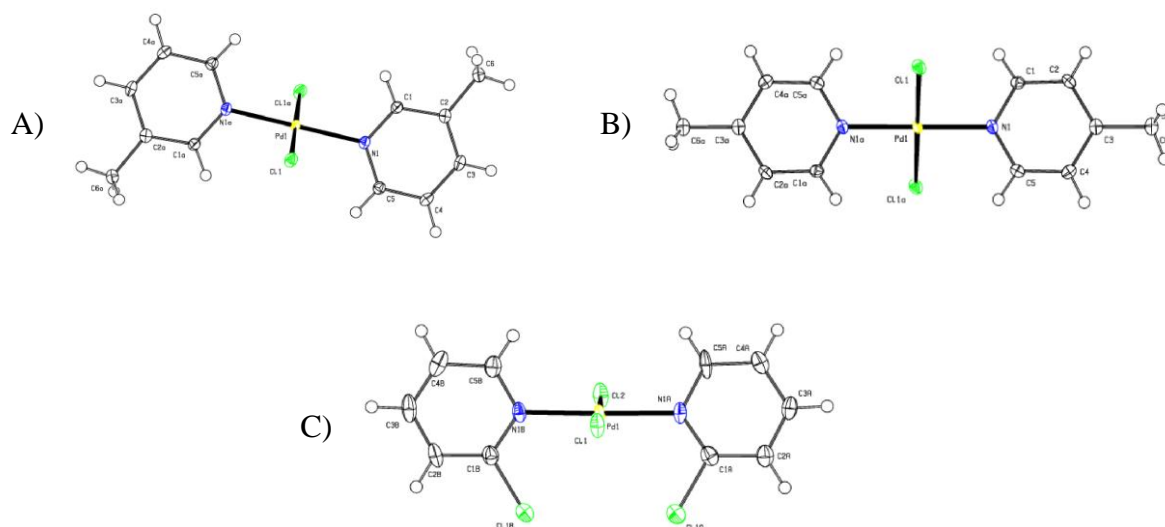
II.6. Struktura kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$

II.6.1. Prezentacja wyników

Spośród badanych przeze mnie dwunastu kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$, w literaturze opisano struktury kryształów jedynie czterech związków: $\text{PdCl}_2(\text{Py})_2$ (**I**), $\text{PdCl}_2(2\text{-MePy})_2$ (**II**), $\text{PdCl}_2(2,6\text{-Me}_2\text{Py})_2$ (**V**) i $\text{PdCl}_2(3\text{-ClPy})_2$ (**IX**). W trakcie badań prowadzonych w ramach pracy doktorskiej po raz pierwszy określiłam struktury kryształów sześciu kompleksów: $\text{PdCl}_2(3\text{-MePy})_2$ (**III**), $\text{PdCl}_2(4\text{-MePy})_2$ (**IV**), $\text{PdCl}_2(2,4\text{-Me}_2\text{Py})_2$ (**VI**), $\text{PdCl}_2(3,5\text{-Me}_2\text{Py})_2$ (**VII**) i $\text{PdCl}_2(2\text{-ClPy})_2$ (**VIII**); $\text{PdCl}_2(2,6\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ (**X**). Uzyskane wyniki zostały podzielone na dwie części i osobno omówiono rezultaty dla kompleksów z monopodstawionymi oraz dipodstawionymi pirydynami. Struktury wszystkich uzyskanych w tej pracy kryształów rozwiązano za pomocą programu SHELXLS i udokładniono za pomocą programu SHELXL na poziomie prawdopodobieństwa 50%. Skład chemiczny kompleksów, dla których nie otrzymano kryształów, czyli **I**, **II**, **V**, **IX**, **XI** i **XII** określono za pomocą analizy elementarnej i uzyskane wyniki zestawiono w Tabeli 5. Rysunek 14, Tabela 6 oraz Tabela 7 zawierają odpowiednio: struktury, dane krystalograficzne oraz długości wiązań kompleksów **III**, **IV** i **VIII**. Struktury kryształów **VI**, **VII**, **X** zaprezentowano na Rysunku 15, dane krystalograficzne - w Tabeli 8, zaś długości wybranych wiązań i wartości kątów w otrzymanych w tej pracy kompleksach PdCl_2 z dipodstawionymi pirydynami **VI**, **VII**, **X** wraz z danymi literaturowymi dotyczącymi związku **V** [51] zebrano w Tabeli 9.

Tabela 5. Wyniki analizy elementarnej kompleksów: PdCl_2Py_2 (**I**), $\text{PdCl}_2(2\text{-MePy})_2$ (**II**), $\text{PdCl}_2(2,6\text{-Me}_2\text{Py})_2$ (**V**), $\text{PdCl}_2(3\text{-ClPy})_2$ (**IX**), $\text{PdCl}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ (**XI**), $\text{PdCl}_2(3,5\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ (**XII**).

Symbol kompleksu	Wzór kompleksu	Wyniki	%C	%H	%N	%Cl
I	PdCl_2Py_2	eksperyment	35,80	3,01	8,36	21,21
		obliczone	35,76	2,98	8,34	21,16
II	$\text{PdCl}_2(2\text{-MePy})_2$	eksperyment	39,64	3,94	7,64	19,43
		obliczone	39,61	3,85	7,7	19,53
V	$\text{PdCl}_2(2,6\text{-Me}_2\text{Py})_2$	eksperyment	42,97	4,66	7,11	18,11
		obliczone	42,92	4,60	7,15	18,13
IX	$\text{PdCl}_2(3\text{-ClPy})_2$	eksperyment	29,76	1,95	6,85	35,19
		obliczone	29,67	1,97	6,92	35,11
XI	$\text{PdCl}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{Py})_2$	eksperyment	25,53	1,32	5,98	44,50
		obliczone	25,24	1,26	5,89	44,8
XII	$\text{PdCl}_2(3,5\text{-Cl}_2\text{Py})_2$	eksperyment	25,53	1,18	5,94	44,89
		obliczone	25,24	1,26	5,89	44,8



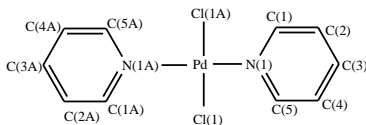
Rysunek 14. Struktury kryształów cząsteczek kompleksów: A) $\text{PdCl}_2(3\text{-Me}_2\text{Py})_2$ (**III**), B) $\text{PdCl}_2(4\text{-MePy})_2$ (**IV**), C) $\text{PdCl}_2(2\text{-ClPy})_2$ (**VIII**).

Tabela 6. Dane krystalograficzne kompleksów: $\text{PdCl}_2(3\text{-MePy})_2$ (**III**), $\text{PdCl}_2(4\text{-MePy})_2$ (**IV**) i $\text{PdCl}_2(2\text{-ClPy})_2$ (**VIII**).

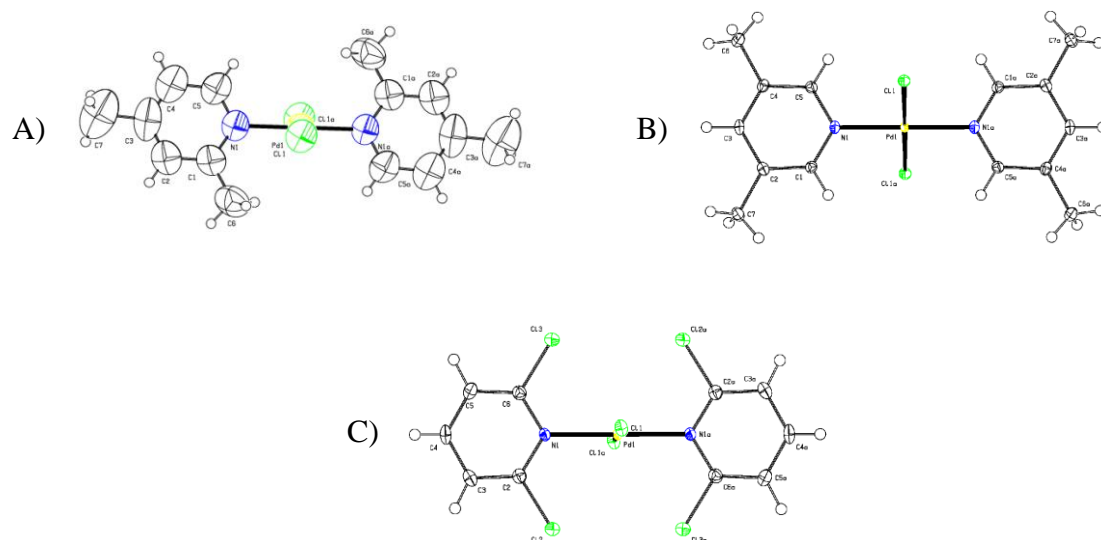
	kompleks III	kompleks IV	kompleks VIII
Wzór sumaryczny	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Pd}$	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Pd}$	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_4\text{N}_2\text{Pd}$
Masa	363.57	363.57	404.40
Układ krystalograficzny	trójskośny	jednoskośny	trójskośny
Grupa przestrzenna	P -1	P 21/n	P -1
a (Å)	5.7438(5)	10.4617(5)	8.2008(18)
b (Å)	7.2880(8)	3.9801(2)	8.5307(18)
c (Å)	8.4654(9)	15.9063(9)	10.512(2)
A	69.081(10)		91.866(17)
B	79.744(8)	98.734(4)	91.018(17)
γ	83.763(8)		115.73(2)
V (Å) ^a	325.33(6)	654.64(6)	661.7(3)
Z ^b	1	2	2
D _{oblicz.} (g cm ⁻³) ^c	1.856	1.844	2.030
μ (cm ⁻¹) ^d	1.814	1.803	2.186
R	0.0127(1533)	0.0140(1356)	0.0337(2321)
R _w	0.0337(1581)	0.0342(1603)	0.0761(3166)

^a V = objętość komórki elementarnej. ^b Z = liczba cząsteczek związku w komórce elementarnej. ^c D = gęstość. ^d μ = liniowy współczynnik absorpcji.

Tabela 7. Wybrane długości wiązań (Å) i wartości kątów (°) w kompleksach **I-IV** oraz **VIII, IX**.

<i>a</i>						
						
	<i>III, IV, VIII – wyniki z tej pracy</i>			<i>I, II, IX – dane literaturowe</i>		
Długości wiązań	III	IV	VIII	I	II	IX
Pd-N(1) ^b	2,0191(11)	2,0139(11)	2,034(3)	2,024(6)	2,043(6)	2,010(7)
Pd-N(1A)	2,0191(11)	2,0139(11)	2,032(3)	2,023(6)	2,033(6)	2,010(7)
Pd-Cl(1)	2,3027(5)	2,3054(3)	2,3045(11)	2,297(1)	2,313(3)	2,315(3)
Pd-Cl(1A) ^c	2,3027(5)	2,3054(3)	2,3036(11)	2,297(1)	2,300(3)	2,315(3)
N(1)-C(1) ^d	1,3477(17)	1,3472(19)	1,405(5)	1,356(6)	1,35(1)	1,362(10)
N(1)-C(5) ^e	1,3448(17)	1,3408(18)	1,328(5)	1,356(6)	1,34(1)	1,332(10)
N(1A)-C(1A)	1,3477(17)	1,3472(19)	1,360(5)	1,336(6)	1,33(1)	1,362(10)
N(1A)-C(5A)	1,3448(17)	1,3408(18)	1,338(4)	1,336(6)	1,32(1)	1,332(10)
Wartości kątów						
N(1)-Pd-N(1A)	180,00	180,00(6)	178,88(12)	180,00	177.5(2)	180
N(1)-Pd-Cl(1)	89,47(3)	89,48(3)	89,32(9)	90,83(7)	90.6(2)	89.5(2)
N(1)-Pd-Cl(1A)	90,53(3)	90,52(3)	89,93(9)	90,83(7)	90.0(2)	90.5(2)
N(1A)-Pd-Cl(1)	90,53(3)	90,52(3)	91,02(9)	89,17(7)	88.7(2)	90.5(2)
N(1A)-Pd-Cl(1A)	89,47(3)	89,48(3)	89,65(9)	89,17(7)	90.6(2)	89.5(2)
Cl(1)-Pd-Cl(1A)	180,00	180,00	180,000(17)	178,3(1)	178.81(7)	180
C(1)-N(1)-Pd	119,36(9)	120,62(9)	119,7(2)	120,3(3)	117.2(5)	119.6(7)
C(5)-N(1)-Pd	121,38(9)	120,87(10)	122,3(2)	120,8(3)	123.2(5)	120.6(6)
C(1A)-N(1A)-Pd	119,36(9)	120,62(9)	117,6(2)	120,3(3)	117.2(5)	119.8(5)
C(5A)-N(1A)-Pd	121,38(9)	120,87(10)	123,8(2)	120,8(3)	123.2(5)	120.6(6)

^a Schematyczny rysunek pokazujący kolejność atomów. ^b N(1) odpowiada N(1B) w PdCl₂(2-ClPy)₂ (patrz Rys.14). ^c Cl(1A) odpowiada Cl(2) w PdCl₂(2-ClPy)₂ (patrz Rys.14). ^d C(1) odpowiada C(1B) w PdCl₂(2-ClPy)₂ (patrz Rys.14). ^e C(5) odpowiada C(5B) w PdCl₂(2-ClPy)₂ (patrz Rys.14).



Rysunek 15. Struktury kryształów cząsteczek kompleksów: A) $\text{PdCl}_2(2,4\text{-Me}_2\text{Py})_2$ (**VI**), B) $\text{PdCl}_2(3,5\text{-Me}_2\text{Py})_2$ (**VII**), C) $\text{PdCl}_2(2,6\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ (**X**).

Tabela 8. Dane krystalograficzne kompleksów: $\text{PdCl}_2(2,4\text{-Me}_2\text{Py})_2$ (**VI**), $\text{PdCl}_2(3,5\text{-Me}_2\text{Py})_2$ (**VII**) i $\text{PdCl}_2(2,6\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ (**X**).

	kompleks VI	kompleks VII	kompleks X
Wzór sumaryczny	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Pd}$	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Pd}$	$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_6\text{N}_2\text{Pd}$
Masa	391,62	391,60	473,27
Układ krystalograficzny	jednoskośny	jednoskośny	trójskośny
Grupa przestrzenna	P 21/c	P 21/c	P -1
a (Å)	5,5438(10)	3,9562(2)	7,5793(2)
b (Å)	14,2750(19)	14,1144(8)	7,6743(3)
c (Å)	10,0530(18)	13,8189(9)	7,9707(3)
α			117,414(4)
B	97,292(15)	96,302(5)	95,139(3)
γ			112,149(3)
V (Å) ^a	789,1(2)	766,98(8)	361,14(3)
Z ^b	2	2	1
D _{oblicz.} (g cm ⁻³) ^c	1,648	1,696	2,176
μ (cm ⁻¹) ^d	1,502	1,546	2,377
R	0,0530(8926)	0,0159(1610)	0,0168(1454)
R _w	0,1585(14802)	0,0410(1905)	0,0367(1654)

^a V = objętość komórki elementarnej, ^b Z = liczba cząsteczek związku w komórce elementarnej, ^c D = gęstość, ^d μ = liniowy współczynnik absorpcji.

Tabela 9. Wybrane długości wiązań (Å) i wartości kątów (°) w kompleksach **VI**, **VII**, **X** oraz **V**.

<i>a</i>				
	<i>VI, VII, X – wyniki z tej pracy</i>			<i>V – dane literaturowe</i>
Długości wiązań	VI	VII	X	V
Pd-N(1)	2,017(2)	2,0176(12)	2,0322(15)	2,0410(18)
Pd-N(1A)	2,017(2)	2,0176(12)	2,0322(15)	2,0410(18)
Pd-Cl(1)	2,2970(7)	2,3163(4)	2,3037(5)	2,3118(7)
Pd-Cl(1A)	2,2970(7)	2,3163(4)	2,3037(5)	2,3118(7)
N(1)-C(1)	1,329(3)	1,3456(19)	1,345(2)	1,355(3)
N(1)-C(5)	1,320(4)	1,3438(19)	1,341(2)	1,353(3)
N(1A)-C(1A)	1,329(3)	1,3456(19)	1,345(2)	1,355(3)
N(1A)-C(5A)	1,320(4)	1,3438(19)	1,341(2)	1,353(3)
Wartości kątów				
N(1)-Pd-N(1A)	180,00	180,00	179,999(1)	180,00
N(1)-Pd-Cl(1)	89,69(5)	89,78(4)	89,78(4)	89,57(6)
N(1)-Pd-Cl(1A)	90,31(5)	90,22(4)	90,22(4)	90,43(6)
N(1A)-Pd-Cl(1)	90,31(5)	90,22(4)	90,22(4)	90,43(6)
N(1A)-Pd-Cl(1A)	89,69(5)	89,78(4)	89,78(4)	89,57(6)
Cl(1)-Pd-Cl(1A)	180,00	180,00	176,17(4)	179,9
C(1)-N(1)-Pd	118,9(2)	120,18(10)	121,45(13)	119,87(15)
C(5)-N(1)-Pd	122,8(2)	120,42(10)	121,90(13)	120,12(15)
C(1A)-N(1A)-Pd	118,9(2)	120,18(10)	121,45(13)	119,87(15)
C(5A)-N(1A)-Pd	122,8(2)	120,42(10)	121,90(13)	120,12(15)

^a Schematyczny rysunek pokazujący kolejność atomów.

II.6.2. Omówienie i dyskusja

Struktury kompleksów z monopodstawionymi pirydynami.

W wyniku powolnego odparowywania acetonu (rozpuszczalnika użytego do krystalizacji) otrzymano żółte kryształy kompleksów **III**, **IV** i **VIII**. Dane krystalograficzne tych nowych kompleksów przedstawiono w Tabeli 6, struktury kryształów zaprezentowano na Rysunku 14, natomiast wybrane długości wiązań oraz wielkości kątów dla kompleksów **III**, **IV** i **VIII** wraz z danymi literaturowymi dla znanych kompleksów [49,50,52] zostały zestawione w Tabeli 7.

Dane strukturalne dla kompleksu **III** wskazują na to, że podstawniki metylowe w pierścieniach 3-metylopirydyny znajdują się w położeniu *trans* względem atomu centralnego. Otrzymane kryształy należą do układu trójskośnego oraz grupy przestrzennej P -1. Pierścienie 3-metylopirydyny nie są prostopadłe do płaszczyzny koordynacji (kąt dwuścienny wynosi 66,57°). O strukturze płaskiej kwadratowej świadczą wartości kątów [N-Pd-Cl] równe 89,47(3)° i 90,53(3)°, podobnie jak to zostało zaobserwowane dla kompleksów **IV** i **VIII** (dane dla tych związków znajdują się w Tabeli 7). Kryształy kompleksu **IV** (Rysunek 14, Tabela 6) należą do układu jednoskośnego oraz grupy przestrzennej P 21/n. Również w tym kompleksie ligandy (pierścienie 4-metylopirydyny) nie są prostopadłe do płaszczyzny koordynacji - kąt dwuścienny między płaszczyzną koordynacji a płaszczyzną pierścieni wynosi 54,58°. Struktura płaska kwadratowa jest potwierdzona przez wartości kątów [N-Pd-Cl] 89,48(3)° i 90,52(3)° (Tabela 7).

Kompleks palladu(II) z 2-chloropirydyną (związek **VIII**, Rysunek 14) jest znacznie trudniej rozpuszczalny w typowych rozpuszczalnikach organicznych niż kompleksy z metylopirydynami. Kryształy związku **VIII** otrzymane zostały w wyniku powolnego ochłodzenia ciepłego roztworu acetonu i należą one do układu trójskośnego i grupy przestrzennej P -1. Niespodziewanie, w kompleksie tym dwa skoordynowane do atomu centralnego pierścienie 2-chloropirydyny wykazują *cis* rozmieszczenie podstawników chlorowych względem Pd(II), zatem atom metalu nie znajduje się w środku inwersji, przeciwnie niż to jest obserwowane w przypadku kompleksów **III** i **IV**. Poza tym, jeden pierścień 2-chloropirydyny jest odchylony od płaszczyzny drugiego pierścienia o kąt 18,42°, zatem kąty dwuścienne między płaszczyznami obydwu pierścieni a płaszczyzną koordynacji wynoszą 86,49° i 75,09°. Wartości kątów [N-Pd-Cl] są bliskie 90°, co potwierdza strukturę płaską kwadratową.

Biorąc pod uwagę wyniki uzyskane dla kompleksów **III**, **IV** i **VIII** oraz dane dla **I** [49], **II** [50] i **IX** [52], można stwierdzić, że we wszystkich sześciu kompleksach atom Pd(II) koordynuje dwa atomy azotu pierścieni pirydynowych oraz dwa ligandy chlorowe w pozycji *trans*, wykazując strukturę płaską kwadratową. Rozmieszczenie metylowych/chlorowych podstawników w pierścieniach pirydyny jest *cis* albo *trans*, zależnie od tego czy ligandem jest pochodna pirydyny podstawiona w pozycji 2- lub 3-. W kompleksach zawierających pirydyny podstawione w pozycji 2- ma miejsce rozmieszczenie podstawników *cis*, podczas gdy w kompleksach z 3-ClPy (**IX**) i 3-MePy (**III**) podstawniki znajdują się w pozycji *trans* względem Pd(II). Konsekwencją powyższego rozłożenia podstawników jest, że cząsteczki kompleksów z 3-MePy, 4-MePy oraz Py mają strukturę

centrosymetryczną z atomem Pd(II) znajdującym się w środku inwersji, co nie jest obserwowane dla kompleksów z *orto* podstawionymi ligandami (**II**, **VIII**).

Biorąc pod uwagę zasadowość ligandów, spodziewano się wyraźnego wpływu nukleofilowości i zasadowości podstawionych pirydyn na długość wiązania Pd-N. Długości wiązań Pd-N są zaprezentowane w Tabeli 4, ale nie zaobserwowano bezpośredniej korelacji między zasadowością ligandu a długością wiązania Pd-N, ponieważ wiązania Pd-N mają podobną długość we wszystkich sześciu związkach $\text{PdCl}_2(\text{XPy})_2$ i są nieco dłuższe w kompleksach z metylopirydynami w porównaniu do kompleksów z chloropirydynami. Krótsze wiązania Pd-N w tych ostatnich kompleksach można wytłumaczyć większym udziałem wiązania zwrotnego (ang. *back-bonding*) od palladu do chloropirydyn, w porównaniu do metylopirydyn, związanym z indukcyjnym wpływem atomów chloru. Ponadto, obecność podstawników w pierścieniu pirydyny w pozycji *orto* powoduje wzrost długości wiązania Pd-N w $\text{PdCl}_2(2\text{-XPy})_2$, tak jak to zaobserwowano w kompleksach **II** i **VIII**.

Interesujące jest, że kąt dwuścienny pomiędzy płaszczyzną jednego pierścienia a płaszczyzną drugiego pierścienia wynosi ok. 18° dla 2-XPy, podczas gdy wartość tego kąta wynosi 0° dla 3- i 4-XPy. Prawdopodobnie pierścienie 2-XPy nie znajdują się w jednej płaszczyźnie z powodu efektów związanych z upakowaniem cząsteczek kompleksu w komórce elementarnej.

Z powodu symetrycznego rozmieszczenia grup metylowych w pierścieniach 4-metylopirydyny w kompleksie **IV** kąty Pd-N-C(1) i Pd-N-C(5) są sobie równe ($120,7 \pm 2^\circ$), w wyniku czego struktura kompleksu **IV** jest bardzo podobna do struktury PdCl_2Py_2 (**I**). W kompleksie **III** (z 3-MePy) występują niewielkie różnice w długościach wiązań Pd-N-C(1) i Pd-N-C(5), wartości te są przedstawione w Tabeli 7.

Struktury kompleksów z dipodstawionymi pirydynami.

W wyniku krystalizacji kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_2\text{Py})_2$ z acetonu otrzymano żółte kryształy związków koordynacyjnych **VI**, **VII**, **X**. Dane krystalograficzne tych nowych kompleksów przedstawiono w Tabeli 8, struktury – na Rysunku 15, natomiast wybrane długości wiązań oraz wielkości kątów dla kompleksów **VI**, **VII**, **X** wraz z danymi literaturowymi dla kompleksu **V** [51] zostały zestawione w Tabeli 9.

W kompleksie $\text{PdCl}_2(2,4\text{-Me}_2\text{Py})_2$ (**VI**) podstawniki *orto* metylowe znajdują się w położeniu *trans* względem atomu palladu, przeciwnie niż to było obserwowane w kompleksach $\text{PdCl}_2(2\text{-MePy})_2$ i $\text{PdCl}_2(2\text{-ClPy})_2$. Otrzymane kryształy należą do układu

jednoskośnego, grupy przestrzennej P 21/c. Obydwa pierścienie znajdują się w tej samej płaszczyźnie, która jest prawie prostopadła do płaszczyzny koordynacji (kąt dwuścienny wynosi $85,05^\circ$). Struktura płaska kwadratowa jest potwierdzona przez wartości kątów [N-Pd-Cl] $89,69(5)^\circ$ i $90,13(5)^\circ$, tak jak to zostało zaobserwowane dla kompleksów **VII** i **X** (dane dla tych związków znajdują się w Tabeli 9) oraz związków $\text{PdCl}_2(\text{XPy})_2$ (patrz Tabela 7). Kryształy kompleksu **VII** także należą do układu jednoskośnego oraz grupy przestrzennej P 21/c, dane krystalograficzne dla **VII** są zamieszczone w Tabeli 8 oraz struktura jest przedstawiona na Rysunku 15. W tym kompleksie, podobnie jak w kompleksie $\text{PdCl}_2(3\text{-MePy})_2$, ligandy (czyli 3,5-dimetylopirydyna) nie są prostopadłe do płaszczyzny koordynacji i kąt dwuścienny między płaszczyzną koordynacji a płaszczyzną pierścieni wynosi $57,05^\circ$. Wartości kątów [N-Pd-Cl], odpowiednio, $89,78(4)^\circ$ i $90,22(4)^\circ$ (Tabela 9) wskazują na strukturę płaską kwadratową. Kompleks **X** tworzy kryształy należące do układu trójskośnego, grupy przestrzennej P -1. W związku koordynacyjnym **X** ligandy, podobnie jak w kompleksie $\text{PdCl}_2(2,4\text{-Me}_2\text{Py})_2$ są prawie prostopadłe do płaszczyzny koordynacji (kąt dwuścienny = $86,14^\circ$) a wartości kątów [N-Pd-Cl] wynoszą $90,22(4)$ i $89,78(4)^\circ$.

Analizując uzyskane rezultaty i dane literaturowe dla kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_2\text{Py})_2$ oraz porównując je z danymi dla $\text{PdCl}_2(\text{XPy})_2$, można stwierdzić, że we wszystkich kompleksach $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ atom Pd(II) koordynuje dwa atomy azotu pierścieni pirydynowych oraz dwa ligandy chlorowe w pozycji *trans*, wykazując strukturę płaską kwadratową. Cząsteczki kompleksów PdCl_2 z 2,4-Me₂Py, 3,5-Me₂Py oraz 2,6-Cl₂Py mają strukturę centrosymetryczną z atomem Pd(II) znajdującym się w środku inwersji, co nie jest obserwowane w kompleksach $\text{PdCl}_2(\text{XPy})_2$ z *orto* podstawionymi ligandami.

W kompleksach PdCl_2 z dipodstawionymi pochodnymi pirydyny zaobserwowano taki sam wpływ rodzaju i położenia podstawnika na długość wiązania Pd-N, jak w kompleksach z XPy: wydłużenie wiązania w kompleksach z dichloropirydynami w porównaniu do kompleksów z dimetylopirydynami oraz wydłużenie wiązania w kompleksach z X₂Py podstawionymi w pozycji *orto*. Poza tym, nie zaobserwowano bezpośredniej korelacji między zasadowością ligandu a długością wiązania Pd-N. W kompleksach z dipodstawionymi ligandami pierścienie X₂Py znajdują się zawsze w tej samej płaszczyźnie – takie ułożenie pierścieni nie jest obserwowane w PdCl_2 z monopodstawionymi 2-XPy. Ponadto, struktury kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_2\text{Py})_2$ zawierających przynajmniej jeden podstawnik w pozycji *orto*, charakteryzują się tym, że kąt dwuścienny pomiędzy płaszczyzną pierścieni a płaszczyzną koordynacji jest bliski 90° , co jest zgodne z wynikami uzyskanymi dla PdCl_2 z 2-XPy,

w których jeden pierścień także należy do płaszczyzny niemal prostopadłej do płaszczyzny koordynacji.

Z powodu symetrycznego rozmieszczenia podstawników w pierścieniach 3,5-dimetylopirydyny oraz 2,6-dichloropirydyny kąty Pd-N-C(1) i Pd-N-C(5) w kompleksach **VII** i **X** są sobie równe i wynoszą $120,3 \pm 0,15^\circ$ w kompleksie **VII** oraz $121,7 \pm 0,2^\circ$ w kompleksie **X**. Różnice w długościach wiązań Pd-N-C(1) i Pd-N-C(5) w kompleksie z 2,4-Me₂Py są konsekwencją obecności podstawnika w pozycji *orto*, wartości są przedstawione w Tabeli 9.

Podsumowanie. Charakter chemiczny i pozycja podstawnika w pierścieniu aromatycznym ma wpływ na strukturę kompleksów PdCl₂(X_nPy)₂. Zaobserwowano zmniejszenie długości wiązania Pd-N w kompleksach z chloropirydynami w porównaniu do związków PdCl₂ z metylopirydynami. Wprowadzenie podstawnika w pozycję *orto* do pierścienia pirydyny powoduje wzrost długości Pd-N oraz zwiększenie wielkości kątów C-N-Pd, jednak długość wiązania Pd-N nie jest skorelowana z zasadowością ligandów. W kompleksach zawierających ligandy podstawione w pozycji *orto* płaszczyzna pierścieni jest prawie prostopadła do płaszczyzny koordynacji.

II.7. Widma UV-Vis ligandów X_nPy i kompleksów $PdCl_2(X_nPy)_2$

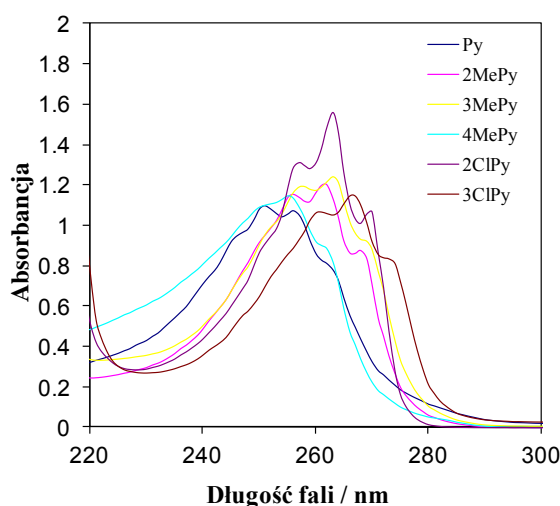
II.7.1. Prezentacja wyników

Elektronowe widma absorpcji pirydyny i jej pochodnych X_nPy oraz kompleksów $PdCl_2(X_nPy)_2$ zamieszczono na Wykresach 1-4, a parametry charakterystyczne dla pasm absorpcyjnych pirydyny i jej mono- i dipodstawionych pochodnych (wartości długości fali, współczynników absorpcji i energii oraz rodzaj przejścia elektronowego) zestawiono w Tabeli 10. Parametry charakterystyczne dla widm UV-Vis kompleksów $PdCl_2(XPy)_2$ i $PdCl_2(X_2Py)_2$ są umieszczone w Tabeli 11.

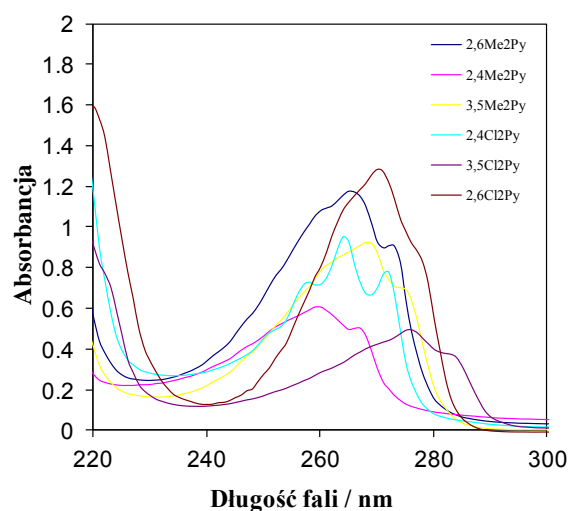
Tabela 10. Parametry charakterystyczne dla pasm absorpcyjnych obecnych na widmach UV-Vis pirydyny i jej pochodnych: długość fali, współczynnik absorpcji, energia oraz rodzaj przejścia elektronowego.

L.p.	X _n Py	λ _{maks} [nm]	ε ^a [10 ³ dm ³ ×mol ⁻¹ ×cm ⁻¹]	Energia przejścia [10 ⁻¹⁹ J]	Rodzaj przejścia
Monopodstawione pochodne pirydyny XPy					
1.	Py	251	2,87	7,93	-
		256	2,81	7,77	π-π*
		261	2,56	7,62	n-π*
2.	2-MePy	256	3,73	7,77	-
		262	3,88	7,59	π-π*
		268	2,83	7,42	n-π*
3.	3-MePy	258	3,73	7,71	-
		263	3,88	7,56	π-π*
		269	3,41	7,39	n-π*
4.	4-MePy	255	3,76	7,80	π-π*
		261	3,40	7,62	n-π*
5.	2-ClPy	257	4,07	7,74	-
		263	4,83	7,56	π-π*
		270	3,31	7,37	n-π*
6.	3-ClPy	261	3,25	7,62	-
		266	3,49	7,48	π-π*
		272	2,55	7,31	n-π*
Dipodstawione pochodne pirydyny X ₂ Py					
7.	2,6-Me ₂ Py	265	4,43	7,51	π-π*
		272	3,42	7,31	n-π*
8.	2,4-Me ₂ Py	259	2,27	7,68	π-π*
		266	1,56	7,47	n-π*
9.	3,5-Me ₂ Py	268	3,41	7,42	π-π*
		273	2,20	7,28	n-π*
10.	2,6-Cl ₂ Py	270	1,28	7,36	π-π*
		277	0,88	7,18	n-π*
11.	2,4-Cl ₂ Py	258	2,55	7,71	-
		264	3,34	7,53	π-π*
		272	2,72	7,31	n-π*
12.	3,5-Cl ₂ Py	276	2,97	7,21	π-π*
		283	1,30	7,03	n-π*

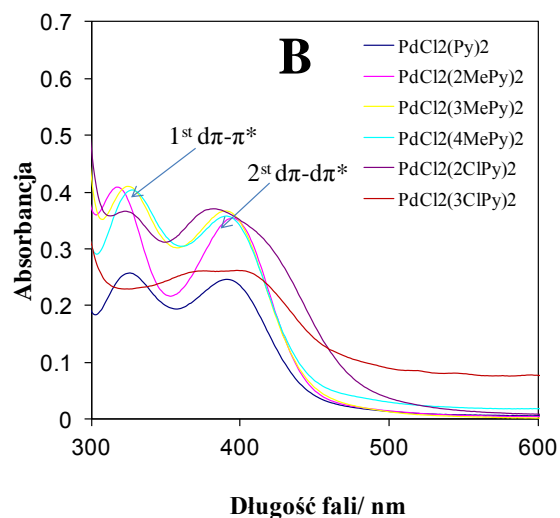
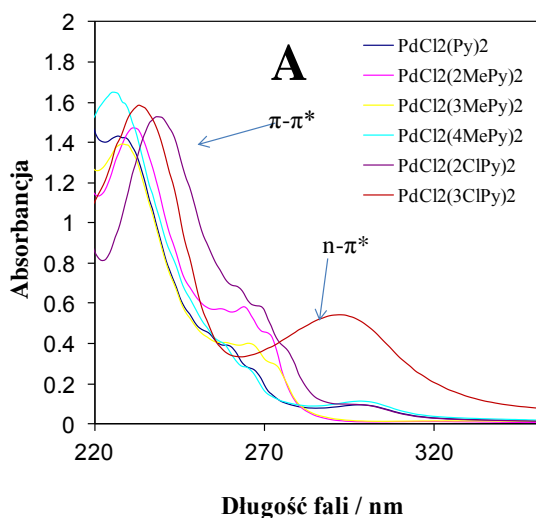
^a ϵ = molowy współczynnik absorpcji



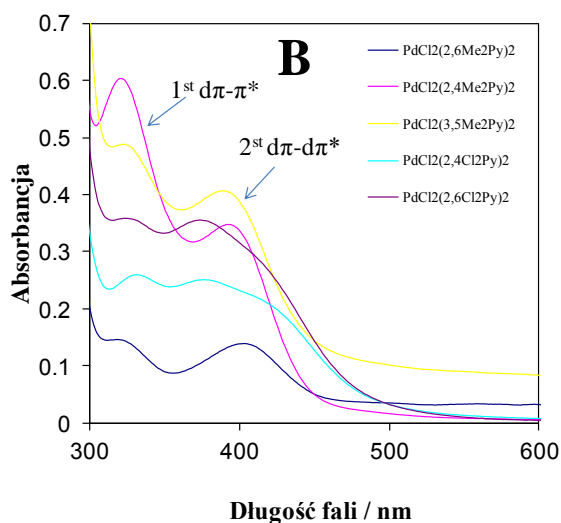
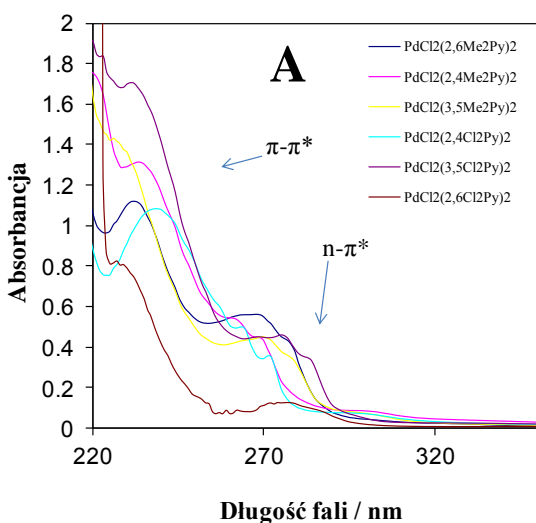
Wykres 1. Widma UV-Vis ligandów XPy.



Wykres 2. Widma UV-Vis ligandów X₂Py.



Wykres 3. Widma UV-Vis kompleksów PdCl₂(XPy)₂. A) Widam zarejestrowane w zakresie 220-350 nm., B) Widma zarejestrowane w zakresie 300-600 nm.



Wykres 4. Widma UV-Vis kompleksów PdCl₂(X₂Py)₂. A) Widam zarejestrowane w zakresie 220-350 nm., B) Widma zarejestrowane w zakresie 300-600 nm.

Tabela 11. Parametry charakterystyczne dla pasm absorpcyjnych obecnych na widmach UV-Vis kompleksów z monopodstawionymi pirydynami - $\text{PdCl}_2(\text{XPy})_2$ oraz dipodstawionymi - $\text{PdCl}_2(\text{XPy})_2$: długość fali, współczynnik absorpcji, energia oraz rodzaj przejścia elektronowego.

L.p.	Wzór kompleksu PdCl ₂ (XPy) ₂	λ _{maks} [nm]	ε ^a [dm ³ ×mol ⁻¹ ×cm ⁻¹]	Energia przejścia [10 ⁻¹⁹ J]	Rodzaj przejścia
Kompleksy z monopodstawionymi ligandami					
1.	PdCl ₂ Py ₂	226	3,67·10 ³	8.80	π -π*
		298	2,46·10 ²	6.67	n-π*
		326	2,54·10 ¹	6.10	dπ-π*
		391	2,43·10 ¹	5.09	dπ-π*
2.	PdCl ₂ (2-MePy) ₂	231	2,57·10 ⁴	8.57	π -π*
		270	1,02·10 ⁴	7.53	n-π*
		317	1,86·10 ²	6.27	dπ-π*
		394	1,61·10 ²	5.05	dπ-π*
3.	PdCl ₂ (3-MePy) ₂	229	2,93·10 ⁴	8.69	π -π*
		273	8,22·10 ³	7.51	n-π*
		325	1,87·10 ²	6.12	dπ-π*
		391	1,67·10 ²	5.09	dπ-π*
4.	PdCl ₂ (4-MePy) ₂	226	1,95·10 ⁴	8.80	π-π*
		298	1,32·10 ³	6.67	n-π*
		327	1,83·10 ²	6.08	dπ-π*
		391	1,62·10 ²	5.09	dπ-π*
5.	PdCl ₂ (2-ClPy) ₂	239	2,01·10 ⁴	8.32	π -π*
		296	1,28·10 ³	6.72	n-π*
		317	1,81·10 ²	6.28	dπ-π*
		382	1,87·10 ²	5.21	dπ-π*
6.	PdCl ₂ (3-ClPy) ₂	233	2,08·10 ⁴	8.54	π -π*
		292	7,13·10 ³	6.81	n-π*
		375	3,98·10 ²	5.30	dπ-π*
		397	3,98·10 ²	5.00	dπ-π*
Kompleksy z dipodstawionymi ligandami PdCl ₂ (X ₂ Py) ₂					
7.	PdCl ₂ (2,6-Me ₂ Py) ₂	232	1,43·10 ⁴	8,57	π-π*
		268	7,17·10 ³	7,42	n-π*
		316	7,21·10 ¹	6,29	dπ-π*
		403	6,86·10 ¹	4,94	dπ-π*
8.	PdCl ₂ (2,4-Me ₂ Py) ₂	232	3,12·10 ⁴	8.57	π-π*
		266	1,03·10 ⁴	7,47	n-π*
		320	2,95·10 ²	6,22	dπ-π*
		391	1,70·10 ²	5,09	dπ-π*
9.	PdCl ₂ (3,5-Me ₂ Py) ₂	224	1,85·10 ⁴	8,88	π-π*
		270	5,78·10 ³	7,37	n-π*
		318	2,39·10 ²	6,25	dπ-π*
		388	2,00·10 ²	5,13	dπ-π*
10.	PdCl ₂ (2,6-Cl ₂ Py) ₂	227	3.25·10 ⁴	8,76	π-π*
		277	4.97·10 ³	7,18	n-π*
		323	2.08·10 ²	6,15	dπ-π*
		373	2.07·10 ²	5,33	dπ-π*
11.	PdCl ₂ (2,4-Cl ₂ Py) ₂	238	1,67·10 ⁴	8,36	π-π*
		271	5,49·10 ³	7,34	n-π*
		331	1,54·10 ²	6,01	dπ-π*
		376	1,49·10 ²	5,29	dπ-π*
12.	PdCl ₂ (3,5-Cl ₂ Py) ₂	220	5,90·10 ³	9,05	π-π*
		300	3,91·10 ³	6,63	n-π*
		-	-	-	dπ-π*
		-	-	-	dπ-π*

^a ε – patrz przypis do Tabeli 8.

II.7.2. Omówienie i interpretacja

Badaniem struktury elektronowej aromatycznych, heterocyklicznych związków zawierających azot zajmował się już w latach pięćdziesiątych Hirt i współpracownicy [255]. Zaobserwowano, że w widmach tych występują dwa rodzaje pasm: pierwszy rodzaj to słabe pasma absorpcyjne ze strukturą oscylacyjną, przy dłuższych falach pochodzące od przejść między poziomami niewiązącymi n i antywiązącymi π^* ($n-\pi^*$) oraz drugi rodzaj, silne pasma w zakresie krótszych fal odpowiadające przejściom elektronowym z poziomów wiążących na antywiązące ($\pi-\pi^*$). Pasma przejść $n-\pi^*$, są związane z obecnością wolnej pary elektronowej na heteroatomie. W zależności od zastosowanego do pomiarów rozpuszczalnika, pasma $n-\pi^*$ charakteryzują się różną intensywnością. W niepolarnych rozpuszczalnikach są wyraźnie widoczne, natomiast w polarnych rozpuszczalnikach ulegają rozmyciu. W widmach pirydyny pasma $n-\pi^*$ znajdują się na tyle blisko pasm $\pi-\pi^*$, że w polarnych rozpuszczalnikach ulegają zasłonięciu przez te ostatnie, w wyniku czego są obserwowane jako przegięcie na pasmach $\pi-\pi^*$ przy $\lambda = 270$ nm. Różnice w strukturach widm pirydyny i benzenu są niewielkie, ponieważ zastąpienie atomem azotu grupy $-\text{CH}-$ w benzenie powoduje jedynie nieznaczne przesunięcie maksimum absorpcji pasma $\pi-\pi^*$ w kierunku dłuższych fal, dla benzenu $\lambda_{\text{maks.}} = 255$ nm ($\epsilon_{\text{max}} = 250 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), natomiast w widmie pirydyny $\lambda_{\text{maks}} = 256$ nm ($\epsilon_{\text{max}} = 1860 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). W widmie pirydyny pojawia się także przegięcie na paśmie $\lambda_{\text{maks}} = 281$ nm, odpowiadające przejściom $n-\pi^*$. Brown i Mihm [256] zarejestrowali widma absorpcyjne pirydyny, 2-metylopirydyny, 3-metylopirydyny, 4-metylopirydyny i 2,6-metylopirydyny w zakresie 220-280 nm, w celu wyznaczenia stałych dysocjacji badanych związków. Zaobserwowano, że na kształt widma absorpcyjnego wyraźny wpływ ma pozycja grupy alkilowej w pierścieniu pirydyny. Badania te rozciągnięto na halogenowe pochodne pirydyny potwierdzając, że struktura widma absorpcyjnego pochodnych pirydyny zależy w większym stopniu od pozycji podstawnika niż od jego charakteru chemicznego [256,257,258]. Podstawniki alkilowe znajdujące się w pozycjach 2- i 3- pierścienia pirydyny powodują przesunięcie maksimum absorpcji pasma pochodzącego od przejść $\pi-\pi^*$ w kierunku dłuższych fal oraz zwiększenie jego natężenia, natomiast obecność podstawnika w pozycji 4- powoduje odpowiednio zmniejszenie tych wielkości. Na widmach 2-MePy i 3-MePy pasmo $\pi-\pi^*$ pojawia się przy λ_{maks} równej, odpowiednio, 262 nm ($\epsilon = 3560 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) dla 2 MePy oraz 263 nm ($\epsilon = 3110 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) dla 3-MePy, natomiast dla 4-CH₃Py $\lambda_{\text{maks}} = 255$ nm ($\epsilon = 2100 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) [256]. Zauważono, że na strukturę widma ma także wpływ charakter chemiczny podstawnika. Wprowadzenie do pierścienia pirydyny atomów

chlorowców, tzw. auksochromów, w pozycji 2- i 3- powoduje przesunięcie pasm w kierunku dłuższych fal (w porównaniu do podstawników metylowych w tym samych pozycjach).

Monopodstawione pochodne pirydyny XPy i kompleksy PdCl₂(XPy)₂

Na wszystkich otrzymanych w tej pracy widmach monopodstawionych pochodnych pirydyny (Wykres 1) występuje intensywne pasmo w zakresie 250 – 270 nm pochodzące od przejść $\pi-\pi^*$ w pierścieniu pirydyny, co jest zgodne z danymi literaturowymi dla widm metylopirydyn zarejestrowanych w 1,2-dichloroetanie [259] oraz chloropirydyn (w heptanie) [257]. Pasmom $\pi-\pi^*$ towarzyszy przegięcie po stronie niższych energii (dłuższych fal), pochodzące od przejścia $n-\pi^*$ związanego z obecnością chromoforu C=N [259]. Pasma pochodzące od przejść $\pi-\pi^*$ i $n-\pi^*$ są częściowo nałożone na siebie, w wyniku czego obserwowane jest tylko jedno pasmo (220 - 290 nm) [57].

Na widmach 2- i 3- podstawionych pochodnych pirydyny maksima pasm $\pi-\pi^*$ i $n-\pi^*$ wykazują niewielkie przesunięcie w kierunku dłuższych fal (kilka nanometrów) w porównaniu do widma niepodstawionej pirydyny. Takie wyniki wskazują, że energia pasm $\pi-\pi^*$ i $n-\pi^*$ w dużym stopniu zależy od pozycji podstawnika w pierścieniu pirydyny, co jest zgodne z rezultatami otrzymanymi przez innych badaczy [256,260]. Charakter chemiczny podstawnika ma także wpływ na energię tych przejść i elektronoakceptorowe podstawniki (atomy chloru) powodują przesunięcie pasm w kierunku niższych energii, prawdopodobnie z powodu destabilizacji poziomów energetycznych w pierścieniu pirydyny [261]. Długość fali odpowiadająca maksimum absorpcji poszczególnych pasm wzrasta w szeregu: 4MePy \leq Py < 2-MePy \leq 3-MePy = 2-Cl < 3-Cl, co jest zgodne z rezultatami literaturowymi [257,259].

Po zarejestrowaniu widm UV-Vis ligandów otrzymano także widma UV-Vis kompleksów w acetonitrylu. Obecne na widmach pasma w zakresie 220 – 300 nm pochodzą od przejść w obrębie ligandów $\pi-\pi^*$ i $n-\pi^*$. Na każdym widmie pasmo pochodzące od przejścia $n-\pi^*$ jest obserwowane jako przegięcie na paśmie $\pi-\pi^*$, analogicznie do widm wolnych ligandów (patrz Wykres 3A). Na widmach kompleksów pasma $\pi-\pi^*$ są przesunięte w kierunku fal o krótszej długości, zaś $n-\pi^*$ - w kierunku fal dłuższych w porównaniu do widm XPy. Intensywności pasm $\pi-\pi^*$ są około 10 razy wyższe niż w przypadku wolnych ligandów (ϵ jest rzędu 10^4 dla kompleksów, podczas gdy dla wolnych ligandów 10^3 dm³mol⁻¹cm⁻¹). Inną różnicą między widmami ligandów a widmami kompleksów jest poszerzenie pasm $\pi-\pi^*$ i $n-\pi^*$ dla kompleksów, prawdopodobnie z powodu dodatkowych przejść $\pi-\pi^*$, w które są zaangażowane atomy chloru. Energia pasm $\pi-\pi^*$ także w większym

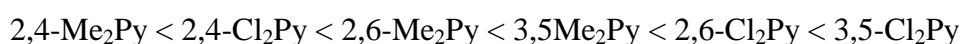
stopniu zależy od pozycji podstawnika w pierścieniu pirydyny niż od jego charakteru chemicznego.

Konsekwencją obecności atomu centralnego Pd jest pojawienie się dwóch nowych pasm w zakresie 300 - 400 nm, pochodzących od przejść $d\pi-\pi^*$ [23]. Intensywność tych pasm jest niższa niż pasm $\pi-\pi^*$, dlatego w celu wyraźnej obserwacji tych pasm, widma kompleksów zarejestrowano w bardziej stężonych roztworach w acetonitrylu (patrz Wykres 3B).

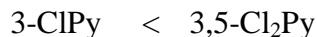
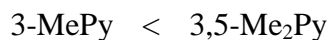
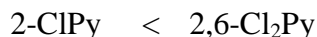
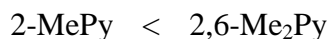
Na widmach absorpcyjnych kompleksów diamagnetycznych o strukturze płaskiej kwadratowej, jakimi są związki koordynacyjne $PdCl_2(X_nPy)_2$, powinny występować trzy pasma d-d odpowiadające przejściom $^1A_{1g} \rightarrow ^1A_{2g}$, $^1A_{1g} \rightarrow ^1B_{1g}$, $^1A_{1g} \rightarrow ^1E_g$, jednak ponieważ widma zostały zarejestrowane w roztworze, pasma d-d nie są widoczne, co jest zgodne z danymi literaturowymi [10,262].

Dipodstawione pochodne pirydyny X_2Py i kompleksy $PdCl_2(X_2Py)_2$

Widma dipodstawionych pochodnych pirydyny mają podobną strukturę do widm otrzymanych dla XPy , tzn. występuje na nich intensywne pasmo w zakresie 250 – 280 nm pochodzące od przejść $\pi-\pi^*$ w pierścieniu pirydyny, któremu towarzyszy przegięcie po stronie niższych energii (dłuższych fal), co jest efektem przejść $n-\pi^*$. Pasma przejść $\pi-\pi^*$ i $n-\pi^*$ na widmach X_2Py , są częściowo nałożone na siebie, w wyniku czego obserwowane jest jedno pasmo (220 - 290 nm) zamiast dwóch oddzielnych pasm [57], analogicznie do widm monopodstawionych pochodnych pirydyny. W widmach dipodstawionych pochodnych pirydyny nie zawierających ani jednego podstawnika w pozycji 4- maksima pasm $\pi-\pi^*$ i $n-\pi^*$ wykazują niewielkie przesunięcie w kierunku dłuższych fal (kilka nanometrów) w porównaniu do widm 2,4- Me_2Py i 2,4- Cl_2Py . Takie wyniki sugerują, że energia pasm $\pi-\pi^*$ i $n-\pi^*$ w dużym stopniu zależy od pozycji podstawnika w pierścieniu pirydyny, co zostało zaobserwowane na widmach monopodstawionych pochodnych XPy . Dodatkowym potwierdzeniem tej tezy jest spostrzeżenie, że obecność dwóch podstawników w pozycji 3-, bądź dwóch podstawników w pozycji 2-, powoduje przesunięcie pasm w kierunku jeszcze dłuższych fal niż obserwowane dla jednego podstawnika w pozycji 2- lub 3-. Jednak charakter chemiczny podstawników w X_2Py ma także wpływ na energię przejść $\pi-\pi^*$ i $n-\pi^*$, wyższą energię mają przejścia charakterystyczne dla dimetylopirydyn niż dla odpowiednich dichloropirydyn [261]. Długość fali odpowiadająca maksimum absorpcji poszczególnych pasm, λ_{maks} wzrasta w szeregu:



oraz zaobserwowano następujące zależności:



Otrzymano także widma UV-Vis kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_2\text{Py})_2$ w acetonitrylu.

Obecne na widmach pasma w zakresie 220 – 280 nm pochodzą od przejść w obrębie ligandów: $\pi\text{-}\pi^*$ i $n\text{-}\pi^*$. Na każdym widmie słabe pasmo pochodzące od przejścia $n\text{-}\pi^*$ jest obserwowane jako przegięcie na intensywnym paśmie $\pi\text{-}\pi^*$, analogicznie do widm wolnych ligandów (patrz Wykres 4A). Z wyjątkiem kompleksów **VI** i **X** na widmach kompleksów zarówno pasma $\pi\text{-}\pi^*$ jak i $n\text{-}\pi^*$ są przesunięte w kierunku krótszych λ w stosunku do widm X_2Py i intensywności pasm $\pi\text{-}\pi^*$ są około 10 razy większe niż dla wolnych ligandów (ϵ wynosi $10^4 \text{ dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ dla kompleksów, podczas gdy dla wolnych ligandów $10^3 \text{ dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Nie zaobserwowano wyraźnego poszerzenia pasm $\pi\text{-}\pi^*$ i $n\text{-}\pi^*$ na widmach kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_2\text{Py})_2$ w porównaniu do widm ligandów X_2Py , odmiennie niż dla PdCl_2 z monopodstawionymi XPy . Prawdopodobnie przyczyną braku poszerzenia pasm $\pi\text{-}\pi^*$ i $n\text{-}\pi^*$ na widmach kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_2\text{Py})_2$ jest mniejszy udział dodatkowych przejść $\pi\text{-}\pi^*$, w które są zaangażowane atomy chloru w tych kompleksach. Pasma $\pi\text{-}\pi^*$ na widmach kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_2\text{Py})_2$ występują przy wyższych energiach (**VII**, **X**, **XII**) niż dla kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{XPy})_2$ (**III**, **VIII**, **IX**), co może oznaczać, że związki koordynacyjne o wyższej symetrii charakteryzują się bardziej stabilną strukturą elektronową.

W porównaniu z widmami ligandów, na widmach kompleksów pojawiają się dwa dodatkowe pasma o stosunkowo niskiej intensywności w zakresie 300 - 400 nm, pochodzące od przejść $d\pi\text{-}\pi^*$ [23]. Pasma $d\pi\text{-}\pi^*$ są wyraźnie widoczne na widmach zarejestrowanych w bardziej stężonych roztworach w acetonitrylu, zaprezentowanych na Wykresie 4B. Ze względu na niską rozpuszczalność kompleksu $\text{PdCl}_2(3,5\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ nie jest możliwe zaobserwowanie pasm $d\pi\text{-}\pi^*$ na widmie tego związku. W odróżnieniu od przejść $d\pi\text{-}\pi^*$, przejścia $d\text{-}d$ nie są widoczne [10,262].

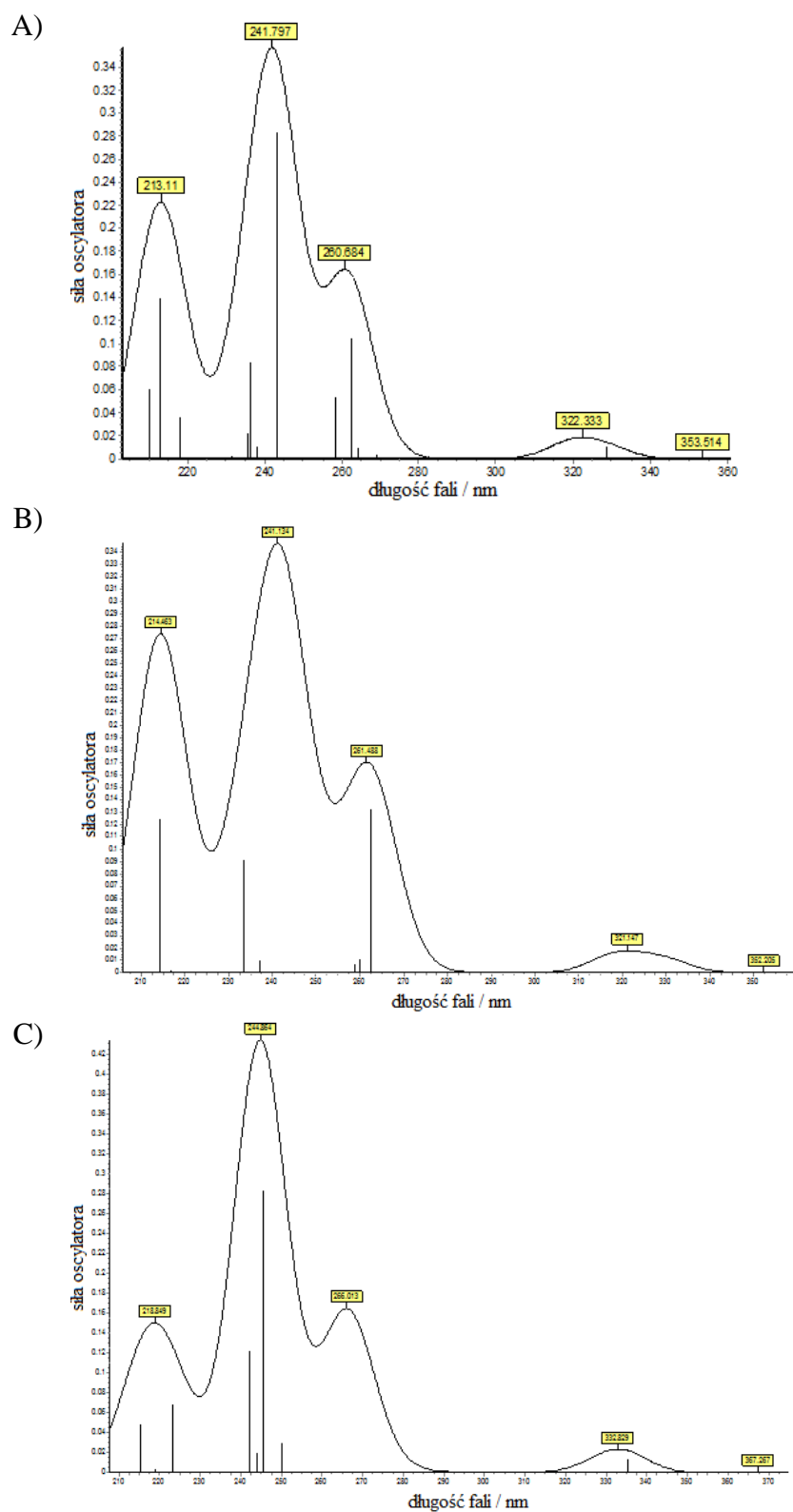
Podsumowanie. Na podstawie rezultatów otrzymanych dla XPy oraz X₂Py można stwierdzić, że energia pasm $\pi-\pi^*$ i $n-\pi^*$ w dużym stopniu zależy od pozycji podstawnika w pierścieniu pirydyny. Po utworzeniu kompleksów następuje przesunięcie hipsochromowe pasm $\pi-\pi^*$ oraz batochromowe pasm $n-\pi^*$ w przypadku PCl₂(XPy)₂ i efekt hipsochromowy dotyczący zarówno pasm $\pi-\pi^*$ jak i $n-\pi^*$ dla PdCl₂(X₂Py)₂. Otrzymane widma UV-Vis potwierdzają strukturę płaską kwadratową kompleksów PdCl₂(X_nPy)₂, dla których charakterystyczna jest obecność dwóch pasm pochodzących od przejść $d\pi-\pi^*$.

Badania teoretyczne – TD-DFT

Zgodnie z danymi literaturowymi, obecne na widmach elektronowych kompleksów PdCl₂(X₂Py)₂ dwa pasma absorpcji, które przyporządkowano przejściom $d\pi-\pi^*$, mogą odpowiadać przeniesieniu ładunku z metalu na ligand MLCT (ang. *metal-to-ligand charge transfer*) albo z ligandu na metal LMCT (ang. *ligand-to-metal charge transfer*) [10,57,60,263,264] W celu określenia charakteru przejść $d\pi-\pi^*$ przeprowadzono interpretację widm UV-Vis trzech kompleksów z monopodstawionymi ligandami nie zawierającymi zawady sterycznej (**I**, **III** i **IX**), przy pomocy Zależnej od Czasu Teorii Funkcjonału Gęstości (ang. *Time Dependent Density Functional Theory*). Na Wykresie 5 przedstawiono symulacje widm UV-Vis dla kompleksów **I**, **III** i **IX**. W Tabeli 12 zestawiono wyniki uzyskane w badaniach TDDFT: wartości długości fali i siły oscylatora, symetrię, typy orbitali zaangażowanych w przejścia oraz zmiany gęstości elektronowej w poszczególnych fragmentach kompleksu (Pd, Cl, XPy) podczas wybranych przejść. Kształty orbitali wymienionych w Tabeli 12 (zaangażowanych w przejścia $d\pi-\pi^*$) przedstawiono na Rysunku 16, odpowiednio dla kompleksu PdCl₂(Py)₂, PdCl₂(3MePy)₂ oraz PdCl₂(3-ClPy)₂. Widma UV-Vis uzyskane metodą TDDFT, na których widoczne są pasma pochodzące od przejść $\pi-\pi^*$, $n-\pi^*$ oraz $d\pi-\pi^*$, są zgodne z widmami eksperymentalnymi zamieszczonymi na Wykresie 3.

Z danych teoretycznych wynika, że pierwsze przejście $d\pi-\pi^*$ występuje przy $\lambda_{\text{maks}} = 320 \text{ nm}$, 319 nm i 330 nm odpowiednio dla kompleksu **I**, **III** i **IX** (wartości te są zamieszczone w Tabeli 12). Analizując zmiany gęstości elektronowej zaprezentowane w Tabeli 12, można zauważyć, że we wszystkich trzech badanych kompleksach (**I**, **III**, **IX**) orbitalami w największym stopniu zaangażowanymi w pierwsze przejście $d\pi-\pi^*$ są: najwyższy zajęty orbital molekularny H-1 (HOMO-1) i najniższy niezajęty orbital molekularny L+1 (LUMO+1). W przypadku orbitalu H-1 gęstość elektronowa jest głównie

zlokalizowana na ligandach chlorowych oraz częściowo na atomie Pd, podczas gdy gęstość elektronowa odpowiadająca orbitalowi L+1 występuje na ligandach XPy.



Wykres 5. Teoretyczne widma UV-Vis dla kompleksów: A) $\text{PdCl}_2(\text{Py})_2$, B) $\text{PdCl}_2(3\text{MePy})_2$, C) $\text{PdCl}_2(3\text{-ClPy})_2$.

Tabela 12. Wartości długości fali i siły oscylatora, symetria, typy orbitali zaangażowanych w przejścia oraz zmiany gęstości elektronowej (ZGE) na poszczególnych fragmentach kompleksu podczas wybranych przejść $d\pi-\pi^*$ dla kompleksu: $\text{PdCl}_2(\text{Py})_2$, $\text{PdCl}_2(3\text{MePy})_2$, $\text{PdCl}_2(3\text{-ClPy})_2$.

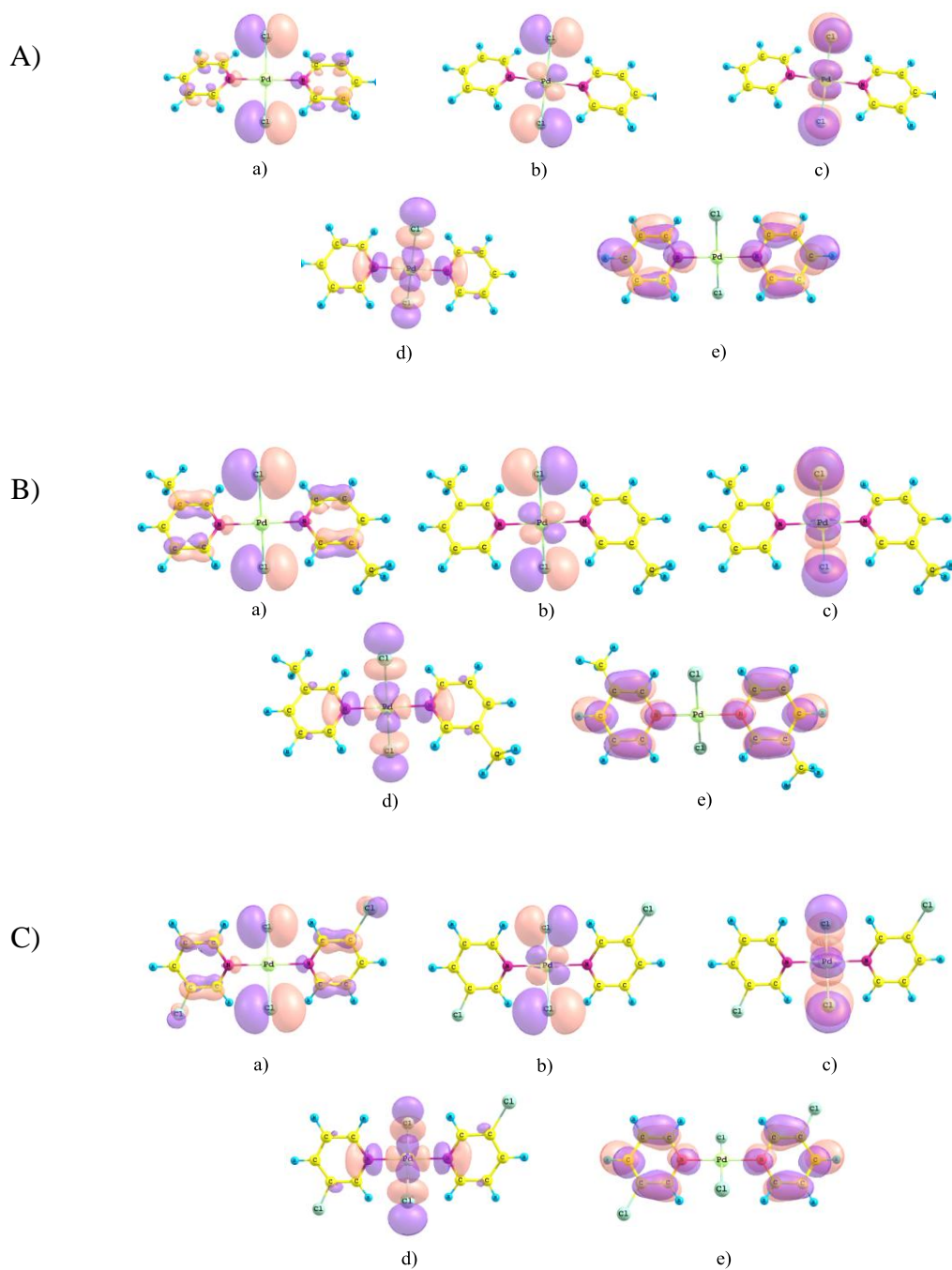
λ_{maks} [nm]	Siła oscylatora	Symetria	Orbitale zaangażowane w przejścia $d\pi-\pi^*$	ZGE ^a		
				Pd [%]	Cl [%]	XPy [%]
PdCl ₂ (Py) ₂ I						
353.7	0.0004	Singlet-B	HOMO→L+1	36→0 (-36)	63→1 (-62)	2→99 (97)
328.7	0.0097	Singlet-A	H-3→LUMO	10→49 (39)	85→28 (-57)	5→23 (18)
319.6	0.0131	Singlet-A	H-1→L+1	21→0 (-21)	79→1 (-78)	0→99 (99)
PdCl ₂ (3-MePy) ₂						
352.7	0.0004	Singlet-A	HOMO→L+1	35→0 (-35)	62→1 (-61)	3→99 (96)
329.5	0.0107	Singlet-A	H-3→LUMO	11→49 (38)	79→28 (-51)	10→23(13)
318.9	0.0141	Singlet-A	H-1→L+1	22→1 (-21)	7→1 (-78)	0→99 (99)
PdCl ₂ (3-ClPy) ₂ IX						
367.2	0.0005	Singlet-AU	HOMO→L+1	34→0 (-34)	63→1 (-62)	2→99 (97)
335.4	0.0134	Singlet-AU	H-3→LUMO	10→49 (39)	76→28 (-48)	14→22 (8)
330.4	0.0118	Singlet-AU	H-1→L+1	20→1 (-19)	79→1 (-78)	1→98 (97)

^a ZGE = zmiany gęstości elektronowej na poszczególnych fragmentach kompleksu (na Pd, Cl, XPy) podczas wybranych przejść $d\pi-\pi^*$.

Taki rozkład gęstości elektronowej sugeruje, że przejście $d\pi-\pi^*$ odpowiada przeniesieniu ładunku z Pd na XPy czyli MLCT, co jest zgodne z danymi literaturowymi dotyczącymi kompleksów innych metali oraz związków koordynacyjnych palladu(II) z ligandami N-donorowymi. Przy nieco dłuższych wartościach λ następuje przeniesienie ładunku z orbitalu H-3 (HOMO-3) na LUMO. Orbitalowi H-3 odpowiada gęstość elektronowa zlokalizowana na ligandach Cl i częściowo na Pd oraz XPy, zaś LUMO charakteryzuje się największą gęstością elektronową na atomie Pd. Zatem przeniesienie ładunku Pd→XPy (MLCT) jest poprzedzone przeniesieniem ładunku z Cl na Pd, występującym przy niższej energii, co jest potwierdzone przez dane literaturowe [66].

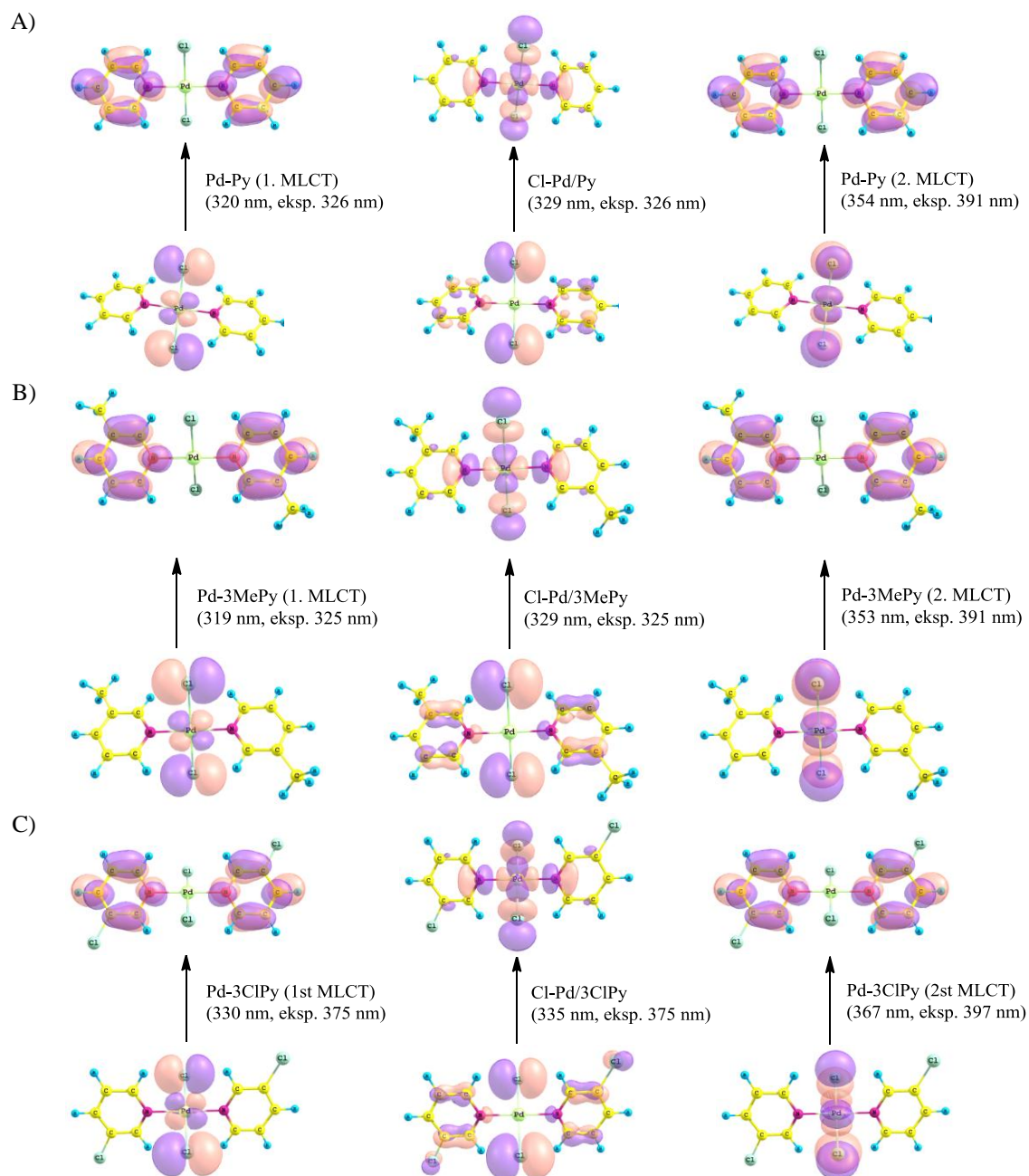
Najważniejsze orbitale zaangażowane w drugie przejście $d\pi-\pi^*$, to zapełniony orbital HOMO oraz niezapełniony L+1 (LUMO+1). Rozkład gęstości elektronowej oraz kształty tych orbitali są przedstawione odpowiednio w Tabeli 12 i na Rysunku 16. Gęstość elektronowa odpowiadająca orbitalowi HOMO znajduje się głównie na ligandach Cl oraz częściowo na atomie Pd, podczas gdy dla orbitalu L+1 największa gęstość elektronowa występuje na ligandach XPy. Nie zaobserwowałam przeniesienia ładunku Cl→Pd poprzedzającego drugie przejście $d\pi-\pi^*$.

W wyniku każdego przejścia opisanego w Tabeli 12 gęstość elektronowa na ligandach XPy wzrasta, co sugeruje, że $d\pi-\pi^*$ odpowiada przeniesieniu ładunku z metalu na ligand: MLCT



Rysunek 16. Kształty orbitali zaangażowanych w przejścia $d\pi-\pi^*$: a) HOMO-3, b) HOMO-1, c) HOMO, d) LUMO, e) LUMO+1 w kompleksie: A) $\text{PdCl}_2(\text{Py})_2$, B) $\text{PdCl}_2(3\text{MePy})_2$, C) $\text{PdCl}_2(3\text{-ClPy})_2$.

($\text{Pd} \rightarrow \text{XPy}$). Na podstawie danych dotyczących zmian gęstości elektronowej zamieszczonych w Tabeli 12 oraz przy użyciu graficznych obrazów kształtów orbitali przedstawionych na Rysunku 16 przeprowadzono wizualizację przejść $d\pi-\pi^*$ w kompleksach **I**, **III** i **IX**, którą zaprezentowano na Rysunku 17.



Rysunek 17. Wizualizacja przejść $d\pi-\pi^*$ w kompleksie: A) $\text{PdCl}_2(\text{Py})_2$, B) $\text{PdCl}_2(3\text{MePy})_2$, C) $\text{PdCl}_2(3\text{-ClPy})_2$.

Podsumowanie. Na podstawie wyników uzyskanych w trakcie badań teoretycznych oraz eksperymentalnych można stwierdzić, że elektronowe widma kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ są zdominowane przez pasma pochodzące od przejść $\pi-\pi^*$ i $n-\pi^*$ wewnątrz ligandów (ligand→ligand, LL) oraz pasma związane z przeniesieniem ładunku między metalem a ligandem. Po raz pierwszy udowodniono, że obserwowane na widmach UV-Vis kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ zarejestrowanych w roztworze przejścia $d\pi-\pi^*$ pochodzą od przeniesienia ładunku z metalu na ligand: MLCT ($\text{Pd}\rightarrow\text{XPy}$) i są poprzedzone przeniesieniem ładunku między chlorem a palladem $\text{Cl}\rightarrow\text{Pd}$.

II.8. Analiza termiczna kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$

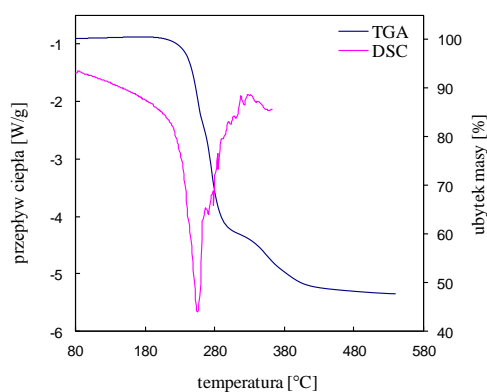
Badaniem trwałości termicznej kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{Me}_n\text{Py})_2$ zajmowali się House i Farran już w 1972 roku [265], używając techniki DSC oraz termograwimetrii. Nie przeprowadzono jednak analizy produktów powstałych po rozkładzie kompleksów, a tym samym nie udowodniono mechanizmu rozkładu tych związków. Autorzy zauważyli pewne rozbieżności pomiędzy teoretycznym ubytkiem masy a tym wyznaczonym eksperymentalnie. Wartości eksperymentalnych ubytków masy były wyższe od przewidywanych na podstawie założenia, że w wyniku rozkładu kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{Me}_n\text{Py})_2$ powinien pozostać stały PdCl_2 . Zmiana masy nie była na tyle wysoka, by sugerować całkowity rozkład kompleksów do metalicznego palladu, dlatego autorzy zaproponowali, że w trakcie rozkładu niektórych kompleksów powstaje mieszanina metalicznego palladu i chlorku palladu. Jednak obecność metalicznego palladu po rozkładzie kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{Me}_n\text{Py})_2$ nie jest oczywista i nie została potwierdzona. Z danych literaturowych wynika, że mechanizm rozkładu zależy od rodzaju ligandu oraz rodzaju metalu. W kompleksach PdL_2Y_2 (gdzie: L = amoniak, pirazyna, pirydyna bądź jej pochodna; Y = Cl; Br; I) rozkład następuje albo do metalicznego palladu albo do chlorku palladu i aby to stwierdzić konieczne jest przeprowadzenie szczegółowych badań dla każdego typu kompleksów [71-73,75].

Ponieważ praca House'a i Farrana dotyczyła jedynie kompleksów chlorku palladu z metylopirydynami a inne dostępne dane są dalece niekompletne i nie pozwalają na zaproponowanie mechanizmu rozkładu, postanowiono przeprowadzić weryfikację i jednocześnie poszerzyć zakres badań nad trwałością termiczną kompleksów. W tym celu powtórzono badania dotyczące rozkładu szeregu kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{Me}_n\text{Py})_2$ oraz po raz pierwszy przeprowadzono analogiczne badania dla $\text{PdCl}_2(\text{Cl}_n\text{Py})_2$. Szczególna uwaga została poświęcona określeniu dokładnego mechanizmu rozkładu tych kompleksów.

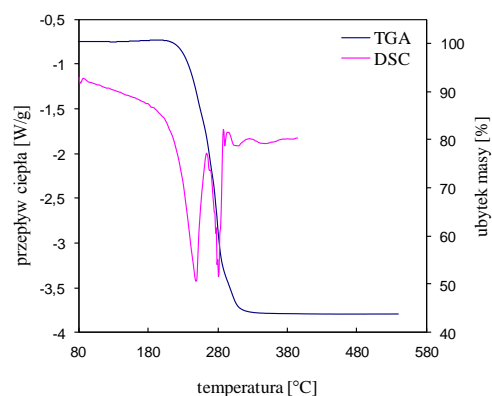
II.8.1. Prezentacja wyników

W celu zbadania trwałości termicznej kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ przeprowadzono pomiary DSC, natomiast efekt zmiany masy podczas rozkładu termicznego poszczególnych ligandów w badanych kompleksach wyznaczono za pomocą termograwimetrii (TG). Krzywe DSC oraz TG nieizotermicznego rozkładu kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ znajdujące się na Wykresach 6 i 7 zarejestrowano w tych samych warunkach: w atmosferze azotu i przy szybkości grzania 10 K/min. Skład produktów rozkładu zbadano za pomocą dyfrakcji rentgenowskiej XRD (opis rezultatów będzie omówiony w Rozdziale II.8.2). Dla tej

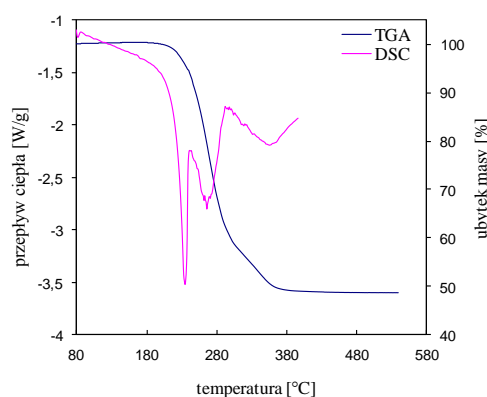
A)



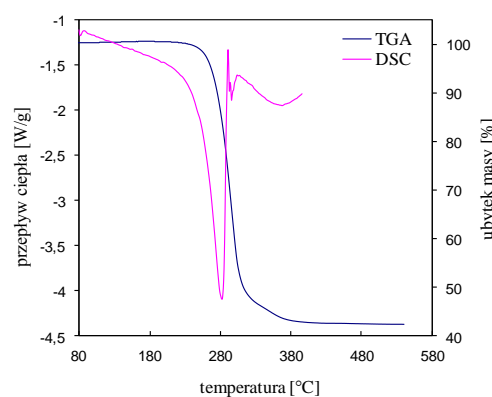
B)



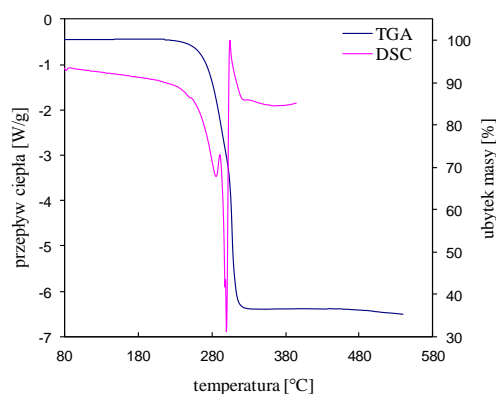
C)



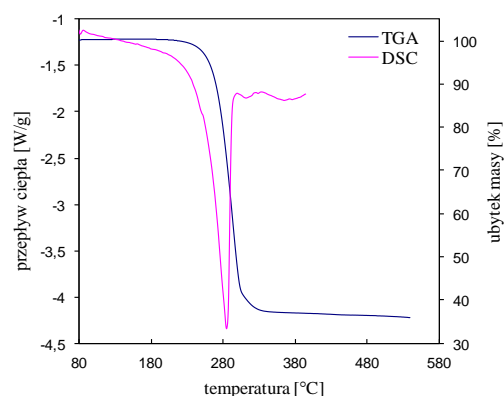
D)



E)



F)

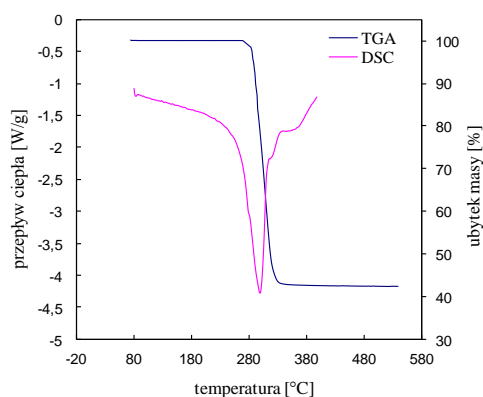


Wykres 6. Krzywe DSC oraz TG dla kompleksów: A) $\text{PdCl}_2(\text{Py})_2$, B) $\text{PdCl}_2(2\text{-MePy})_2$, C) $\text{PdCl}_2(3\text{-MePy})_2$, D) $\text{PdCl}_2(4\text{-MePy})_2$, E) $\text{PdCl}_2(2,6\text{-Me}_2\text{Py})_2$, F) $\text{PdCl}_2(2,4\text{-Me}_2\text{Py})_2$.

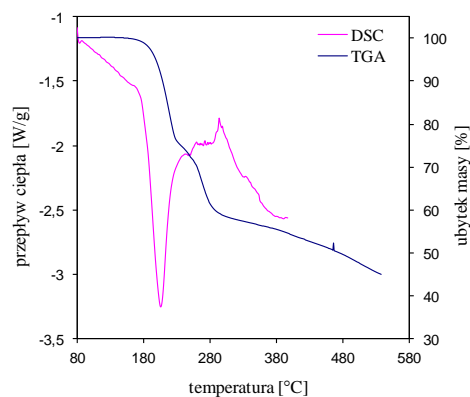
prędkości grzania można zaobserwować na wszystkich krzywych DSC jeden lub dwa (mniej lub bardziej rozseparowane)⁸ endotermiczne piki rozpadu kompleksów, którym towarzyszy utrata masy wynosząca zazwyczaj 47-63%. Zarejestrowane dla poszczególnych kompleksów

⁸ Prezentowane w dalszej części zbiorcze termogramy uzyskane dla innych prędkości ogrzewania (7-20 K/min) świadczą o tym, że zmiana szybkości grzania nie powoduje rozseparowania pików.

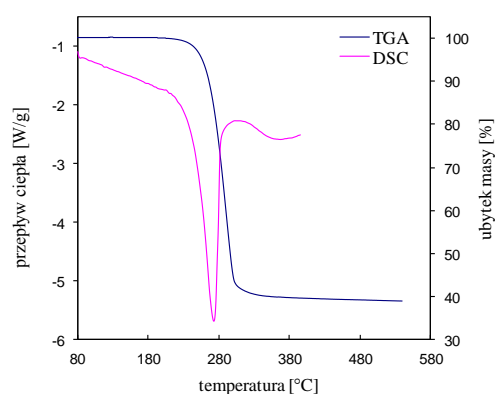
A)



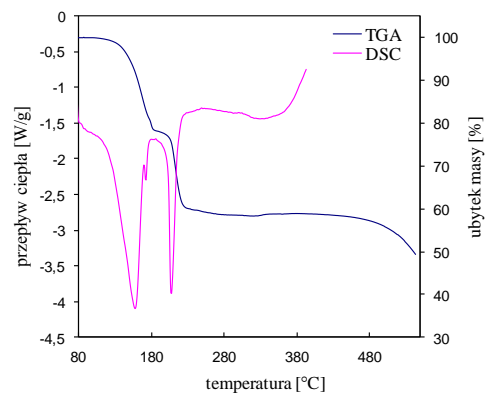
B)



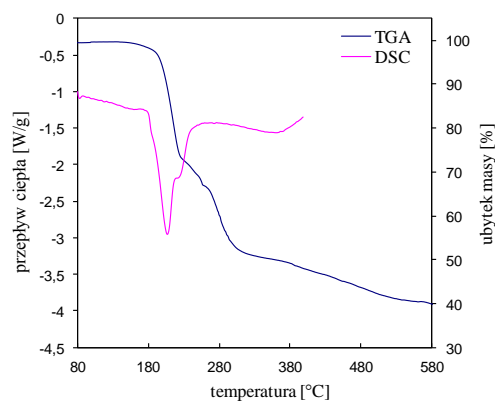
C)



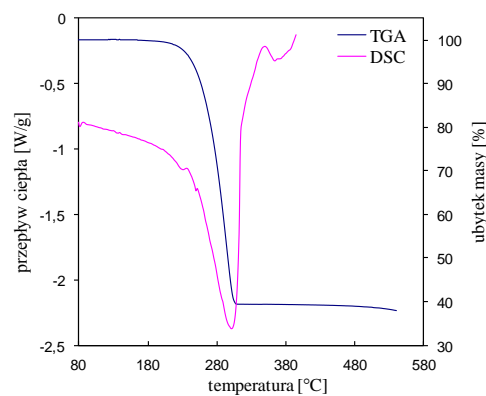
D)



E)

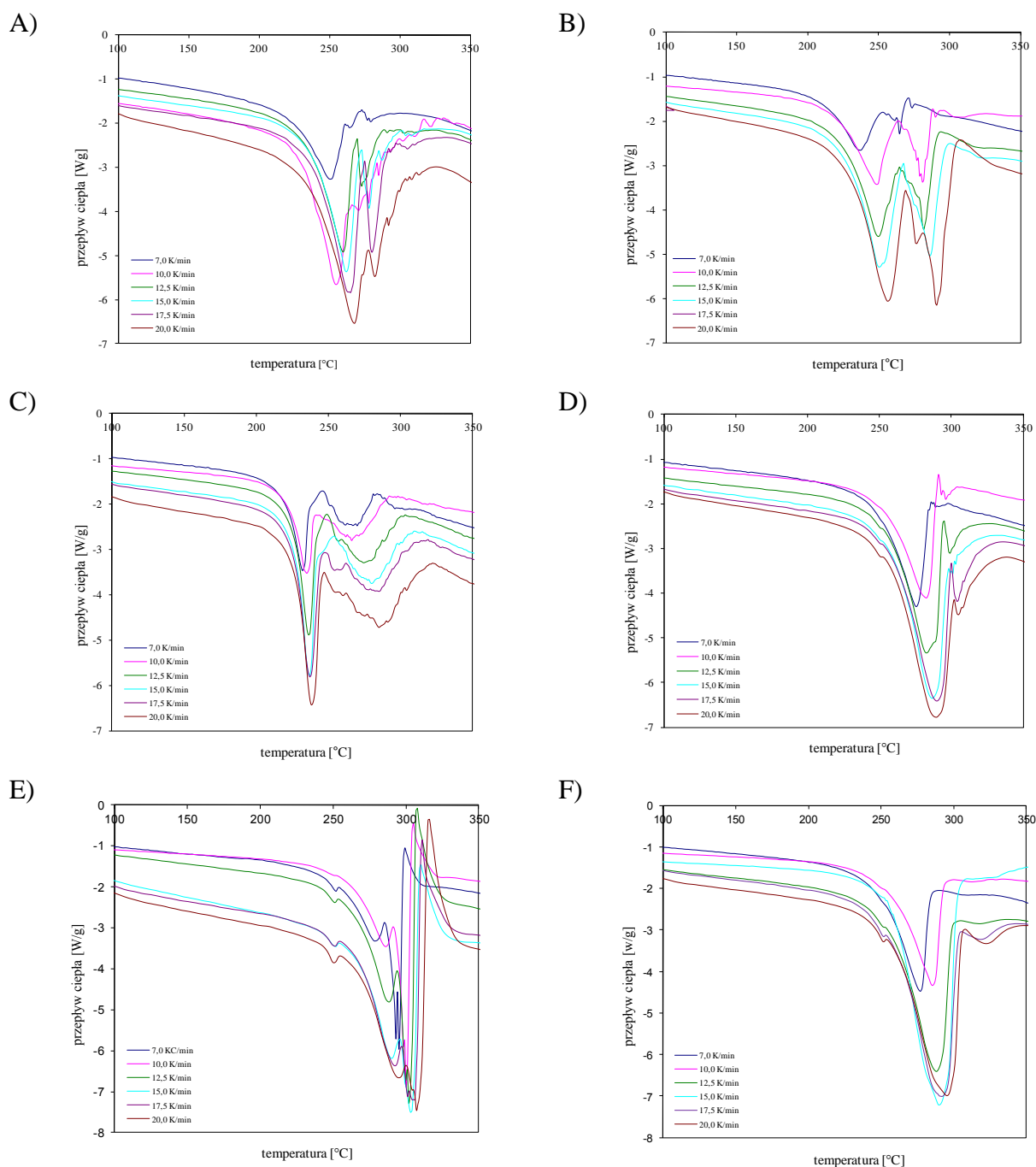


F)



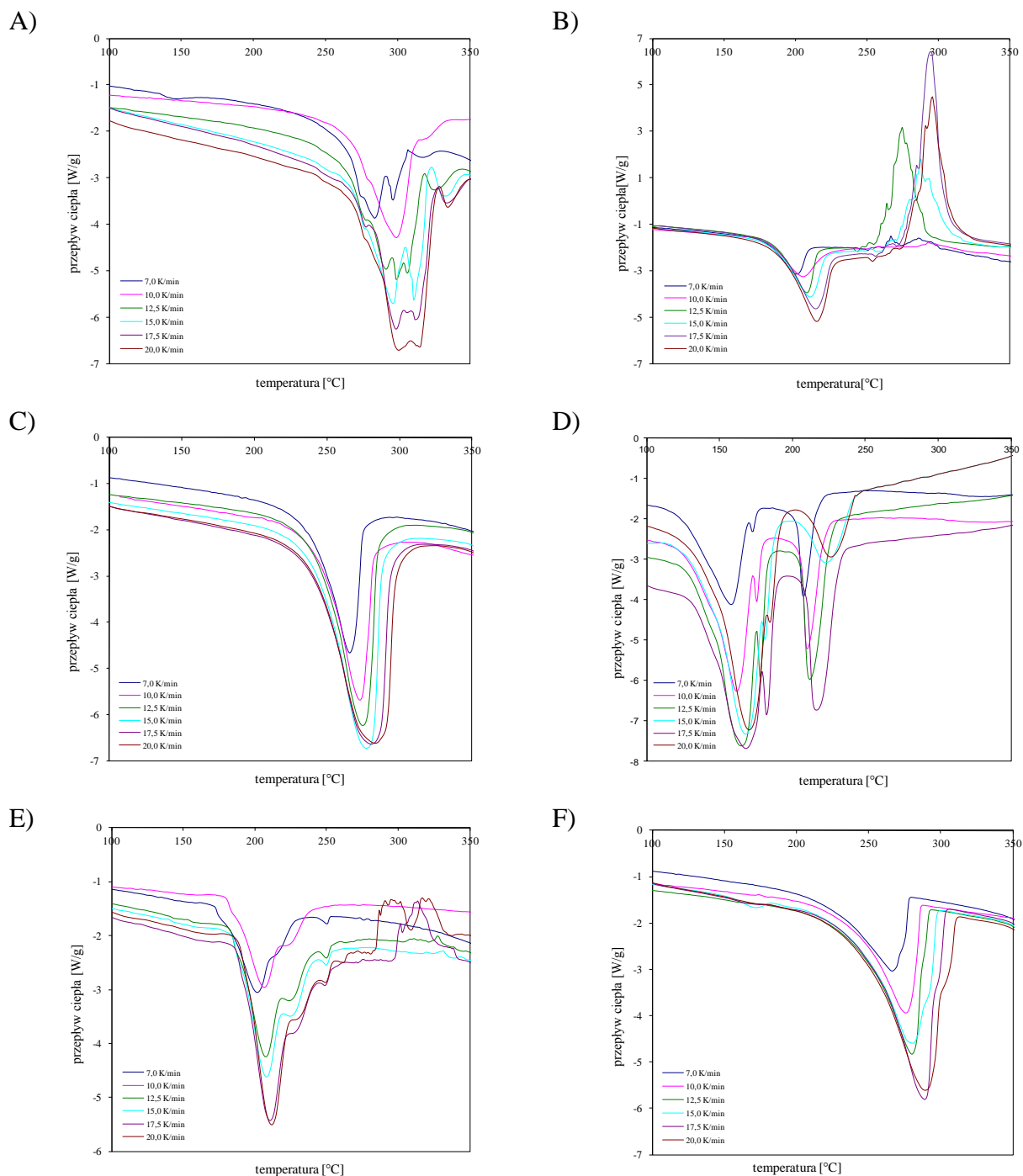
Wykres 7. Krzywe DSC oraz TG dla kompleksów: A) $\text{PdCl}_2(3,5\text{-Me}_2\text{Py})_2$, B) $\text{PdCl}_2(2\text{-ClPy})_2$, C) $\text{PdCl}_2(3\text{-ClPy})_2$, D) $\text{PdCl}_2(2,6\text{-Cl}_2\text{Py})_2$, E) $\text{PdCl}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{Py})_2$, F) $\text{PdCl}_2(3,5\text{-Cl}_2\text{Py})_2$.

efekty różnią się między sobą: ciepłem przemiany, temperaturą początku rozkładu t_{on} i temperaturą maksymalnego wydzielania ciepła t_{max} , która odpowiada również maksymalnej szybkości przemiany.



Wykres 8. Krzywe DSC zarejestrowane przy różnych szybkościach grzania (7,0; 10,0; 12,5; 15,0; 17,5; 20,0 K/min) dla kompleksów: A) $\text{PdCl}_2(\text{Py})_2$ (I), B) $\text{PdCl}_2(2\text{-MePy})_2$ (II), C) $\text{PdCl}_2(3\text{-MePy})_2$ (III), D) $\text{PdCl}_2(4\text{-MePy})_2$ (IV), E) $\text{PdCl}_2(2,6\text{-Me}_2\text{Py})_2$ (V), F) $\text{PdCl}_2(2,4\text{-Me}_2\text{Py})_2$ (VI).

Wyznaczono także wartości energii aktywacji rozkładu kompleksów, korzystając z izokonwersyjnej metody Ozawy-Flynn-Walla [234-236]. W tym celu dla każdego kompleksu $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ (masa próbek wynosiła ok. 4mg) wykonano serię pomiarów kalorymetrycznych przy różnej szybkości grzania ($\beta = 7; 10; 12,5; 15; 17,5; 20$ K/min). Otrzymane krzywe DSC zostały zaprezentowane na Wykresach 8 i 9.



Wykres 9. Krzywe DSC zarejestrowane przy różnych szybkościach grzania (7,0; 10,0; 12,5; 15,0; 17,5; 20,0 K/min) dla kompleksów: A) $\text{PdCl}_2(3,5\text{-Me}_2\text{Py})_2$ (**VII**), B) $\text{PdCl}_2(2\text{-ClPy})_2$ (**VIII**), C) $\text{PdCl}_2(3\text{-ClPy})_2$ (**IX**), D) $\text{PdCl}_2(2,6\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ (**X**), E) $\text{PdCl}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ (**XI**), F) $\text{PdCl}_2(3,5\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ (**XII**).

II.8.2. Dyskusja wyników

Celem przeprowadzenia pomiarów za pomocą TG, DSC oraz dyfrakcji rentgenowskiej było określenie trwałości termicznej kompleksów chlorku palladu z pochodnymi pirydyny oraz zbadanie mechanizmu reakcji rozkładu tych związków.

Analiza termograwimetryczna kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$

Na podstawie pomiarów termograwimetrycznych (Wykresy 6 i 7) wyznaczono ubytki masy w poszczególnych zakresach temperatur i porównano je z wartościami obliczonymi teoretycznie, przy założeniu, że ubytki masy odpowiadają oderwaniu ligandów X_nPy oraz Cl . Wartości zakresów temperatur rozkładu oraz eksperymentalne i obliczone ubytki masy zamieszczono w Tabeli 13. Rozkład kompleksów PdCl_2 z Me_nPy przebiega inaczej niż rozkład $\text{PdCl}_2(\text{Cl}_n\text{Py})_2$. Przyczyną tych różnic może być inny mechanizm rozpadu obydwu typów kompleksów.

Tabela 13. Wyniki analizy termograwimetrycznej oraz teoretyczne ubytki masy i wzory grup odchodzących podczas rozkładu kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$.^a

L.p.	Wzór kompleksu/ Symbol kompleksu		Zakres temp. rozkładu [°C]	Ubytek masy eksp. [%]	Ubytek masy teoret. [%]	Wzór grupy odchodzącej
1	$\text{PdCl}_2(2,6\text{-Me}_2\text{Py})_2$	V	263-330	26,0	27,4	- Me_2Py
			263-360	63,8	63,8	- $2\text{Me}_2\text{Py}$; -Cl
2	$\text{PdCl}_2(2,4\text{-Me}_2\text{Py})_2$	VI	260-368	63,0	63,8	- $2\text{Me}_2\text{Py}$; -Cl
3	$\text{PdCl}_2(3,5\text{-Me}_2\text{Py})_2$	VII	265-377	61,7	63,8	- $2\text{Me}_2\text{Py}$; -Cl
4	$\text{PdCl}_2(4\text{-MePy})_2$	IV	258-352	51,5	51,2	- 2MePy
			258-435	57,5	61,0	- 2MePy ; -Cl
5	$\text{PdCl}_2(2\text{-MePy})_2$	II	238-318	49,6	51,2	- 2MePy
			238-362	56,4	61,0	- 2MePy ; -Cl
6	$\text{PdCl}_2(3\text{-MePy})_2$	III	238-336	41,0	25,6	- MePy
			238-481	51,3	51,2	- 2MePy
7	$\text{PdCl}_2(\text{Py})_2$	I	250-340	40,0	23,6	-Py
			250-465	50,5	47,2	- 2Py ; -Cl
8	$\text{PdCl}_2(3\text{-ClPy})_2$	IX	256-363	59,4	56,2	- 2ClPy
					64,9	- 2ClPy ; -Cl
9	$\text{PdCl}_2(2\text{-ClPy})_2$	VIII	171-255	24,0	17,5	- 2Cl
			171-320	40,9	45,6	- 2Cl ; - ClPy
10	$\text{PdCl}_2(3,5\text{-Cl}_2\text{Py})_2$	XII	258-341	60,4	62,5	- $2\text{Cl}_2\text{Py}$
11	$\text{PdCl}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{Py})_2$	XI	188-261	27,0	15,0	- 2Cl
			188-345	46,8	46,3	- 2Cl ; - Cl_2Py
12	$\text{PdCl}_2(2,6\text{-Cl}_2\text{Py})_2$	X	131-204	21,5	15,0	- 2Cl
			131-252	41,5	46,3	- 2Cl ; - Cl_2Py

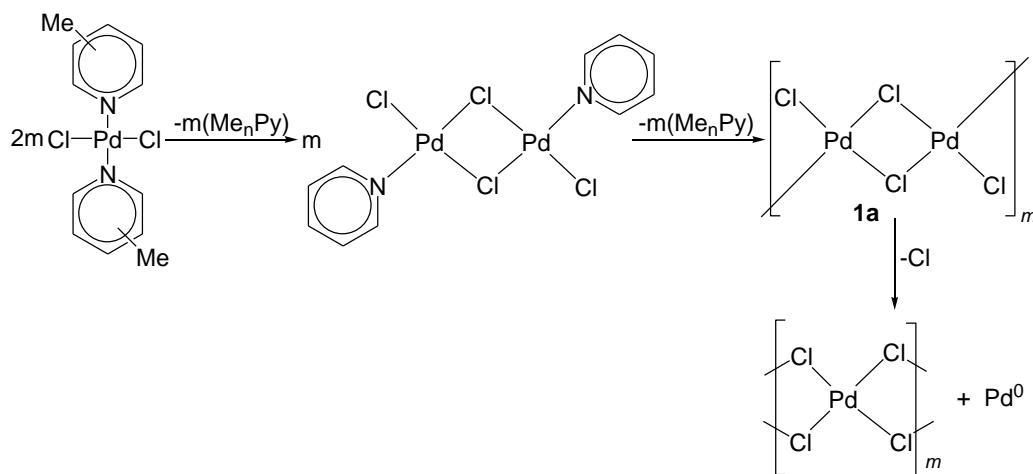
^a Skład pozostałości po rozkładzie wyznaczono metodą dyfrakcji rentgenowskiej XRD. Obecność metalicznego palladu wykryto we wszystkich kompleksach z wyjątkiem kompleksów **X** i **XII**. W pozostałości po rozkładzie kompleksów **X** i **XII** wykryto jedynie wykryto PdCl_2 . ^b Kompleksy uszeregowano według malejącej zasadowości ligandów X_nPy .

Mechanizm rozkładu $PdCl_2(Me_nPy)_2$

W trakcie rozkładu kompleksów z metylopirydynami zawsze następuje utrata dwóch ligandów Me_nPy . Dokładna analiza danych pozwala zauważyć przegięcia na krzywych TG, które mogą świadczyć o dwuetapowym rozkładzie kompleksów $PdCl_2(Me_nPy)_2$, wyjątkiem są kompleksy **VI** i **VII** dla których krzywe TG nie posiadają przegięcia, co odpowiada jednoetapowemu rozpadowi termicznemu. Dla wszystkich kompleksów z Me_nPy zarejestrowany ubytek masy jest nieco większy niż teoretyczny ubytek masy charakterystyczny dla eliminacji dwóch cząsteczek Me_nPy , co jest zgodne z rezultatami uzyskanymi przez House'a [265] (Tabela 13). W celu dokładnego opisanie produktów rozkładu, pozostałość zbadano za pomocą dyfrakcji rentgenowskiej. Wprawdzie analiza XRD nie dostarczyła danych o dokładnej strukturze wszystkich produktów rozkładu,⁹ jednak uzyskane wyniki (zamieszczone w przypisie do Tabeli 13) wskazują na obecność metalicznego palladu. Otrzymane rezultaty są częściowo zgodne z przypuszczeniami House'a, który zaproponował taki skład produktów dla rozkładu dwóch kompleksów: $PdCl_2$ z 2,6- Me_2Py oraz 3,5- Me_2Py . W wyniku badań przeprowadzonych w tej pracy okazuje się jednak, że rozkład wszystkich kompleksów z Me_nPy prowadzi do powstania mieszaniny $PdCl_2$ i metalicznego Pd, co nie zostało stwierdzone przez House'a. Analiza rentgenowska nie wykazała obecności $PdCl_2$ w mieszaninie po rozkładzie. Przyczyną jest najprawdopodobniej występowanie trudnych do scharakteryzowania odmian polimorficznych chlorku palladu(II). W literaturze często sugerowane jest, że w wyniku rozkładu kompleksów Pd(II) powstają dimeryczne lub polimeryczne połączenia palladu z chlorem, w których atomy palladu są ze sobą połączone za pomocą mostków chlorkowych. W celu potwierdzenia obecności jonów chlorkowych zbadano rozpuszczalność ciemnobrązowej pozostałości, uzyskanej po rozkładzie kompleksów $PdCl_2(X_nPy)_2$, w wodnym roztworze zawierającym jony chlorkowe (HCl_{aq}). Rezultatem tego eksperymentu było zabarwienie roztworu na kolor brunatny, w wyniku utworzenia jonów kompleksowych $[PdCl_4]^{2-}$. Na podstawie danych literaturowych oraz uzyskanych w tej pracy wyników zaproponowano mechanizm rozkładu kompleksów $PdCl_2(Me_nPy)_2$ przedstawiony na Schemacie 16, zgodnie z którym następuje kolejno utrata dwóch cząsteczek Me_nPy i powstaje dimer, bądź polimerowa forma chlorku palladu. Podobne struktury produktów rozkładu (obecność mostków chlorkowych) zostały zaproponowane dla kompleksów $PdCl(2-PhPy)L$, gdzie $L = i$ -propyloamina lub pirydyna, [266] oraz

⁹ Prawdopodobnie ze względu na zbyt wysoki stopień rozdrobnienia pozostałości po rozkładzie.

$\text{PdCl}_2(\text{ImH})_2$, gdzie: ImH = imidazol [267]. Metaliczny pallad może powstawać w wyniku odłączenia atomów chloru od cząsteczki polimeru.



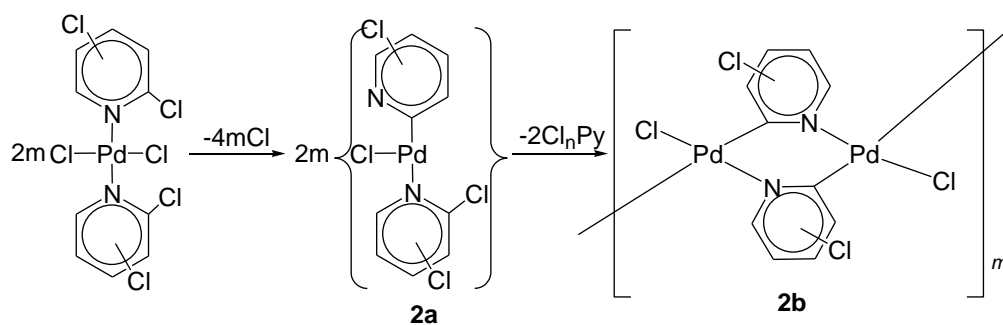
Schemat 16. Proponowany mechanizm rozkładu termicznego kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{Me}_n\text{Py})_2$, gdzie „m” oznacza liczbę moli.

Mechanizm rozkładu $\text{PdCl}_2(\text{Cl}_n\text{Py})_2$

Na podstawie danych zamieszczonych w Tabeli 11 można wywnioskować, że na przebieg rozkładu kompleksów zawierających chloropirydynę, $\text{PdCl}_2(\text{Cl}_n\text{Py})_2$, ma wpływ pozycja podstawnika w pierścieniu pirydyny, co nie jest obserwowane dla kompleksów z metylopirydynami. Rozkład kompleksu z 3- Cl_nPy przebiega najprawdopodobniej w analogiczny sposób jak rozkład kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{Me}_n\text{Py})_2$, analiza produktów rozkładu $\text{PdCl}_2(3\text{-ClPy})_2$ metodą dyfrakcji XRD wskazuje na obecność metalicznego palladu, podobnie jak dla $\text{PdCl}_2(\text{Me}_n\text{Py})_2$, podczas gdy analiza rentgenowska pozostałości po rozkładzie $\text{PdCl}_2(3,5\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ wskazuje na obecność PdCl_2 , jednak jego odmiana polimorficzna różni się od odmiany chorku palladu(II) zastosowanego do syntezy,¹⁰ oraz od struktur innych odmian polimorficznych PdCl_2 zamieszczonych w bazach danych. Prawdopodobnie, w trakcie rozkładu kompleksów z Me_nPy także może powstawać inna odmiana PdCl_2 .

Odmienny, dwuetapowy przebieg krzywych termogravimetrycznych można zaobserwować dla kompleksów zawierających ligandy podstawione atomami chloru w pozycji *orto*. W pierwszym etapie rozkładu odchodzą dwa atomy chloru a następnie odchodzi jedna cząsteczka mono- bądź dichloropirydyny (2- Cl_nPy), w zależności od rodzaju ligandu obecnego w kompleksie. Taki rozkład świadczy o tym, że w produkcie końcowym pozostaje druga cząsteczka ligandu. Zaproponowano mechanizm rozkładu $\text{PdCl}_2(2\text{-Cl}_n\text{Py})_2$, przedstawiony na Schemacie 17.

¹⁰ PdCl_2 stosowany do syntezy także został poddany analizie rentgenowskiej.



Schemat 17. Proponowany mechanizm rozkładu termicznego kompleksów $\text{PdCl}_2(2\text{-Cl}_n\text{Py})_2$, gdzie „m” oznacza liczbę moli.

W pierwszym etapie następuje oderwanie jednego atomu chloru od PdCl_2 i jednego atomu chloru od Cl_nPy , w wyniku czego może powstawać związek pośredni **2a**. Oderwanie dwóch atomów chloru pochodzących od PdCl_2 jest raczej niemożliwe, ponieważ wówczas taki sam mechanizm powinien mieć miejsce w przypadku kompleksów z 3- Cl_nPy , a dane zamieszczone w Tabeli 13 nie wskazują na to. Kolejnym etapem jest odejście całej cząsteczki chloropirydyny 2- Cl_nPy i utworzenie produktu palladoorganicznego **2b**. W literaturze opisano różne struktury związków palladoorganicznych zarówno jedno- jak i dwurdzeniowych [268-271]. Z danych zamieszczonych w Tabeli 13 oraz krzywych termogravimetrycznych wynika, że omawiany mechanizm jest bardzo prawdopodobny dla kompleksów, w których podstawniki w pierścieniach pirydyny są ustawione w położeniu *cis* względem atomu palladu. Wyniki badań strukturalnych (Rozdział II.6) świadczą o tym, że tego typu rozmieszczenie podstawników jest obserwowane w kompleksie $\text{PdCl}_2(2\text{-ClPy})_2$, oraz w kompleksie $\text{PdCl}_2(2,6\text{Cl}_2\text{Py})_2$. Pomimo, że nie udało się określić struktury kryształów kompleksu $\text{PdCl}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{Py})_2$, to na podstawie podobieństwa krzywych TG uzyskanych dla tego kompleksu do termogramów związków $\text{PdCl}_2(2,6\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ i $\text{PdCl}_2(2\text{-ClPy})_2$ można wnioskować, że w kompleksie $\text{PdCl}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ także mamy do czynienia z rozmieszczeniem podstawników w pozycji *cis*.

Podsumowanie. Wyniki uzyskane w trakcie analizy termicznej oraz XRD świadczą o tym, że mechanizm rozkładu kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{Cl}_n\text{Py})_2$ nie zależy od liczby podstawników w pierścieniu pirydyny ale od ich rodzaju i od pozycji: termiczny rozkład kompleksu z ligandami 3-chloropirydynowymi następuje do mieszaniny PdCl_2 i metalicznego Pd (tak jak rozkład kompleksów z Me_nPy), podczas gdy kompleksy z ligandami 2-chloropirydynowymi rozkładają się do palladoorganicznych produktów.

Charakterystyka trwałości termicznej kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$

Termiczny rozkład kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ jest endotermiczny. W celu zbadania wpływu struktury ligandów na trwałość termiczną kompleksów chlorku palladu z pochodnymi pirydyny wyznaczono wartości temperatury początku rozkładu (t_{on}) i temperatury maksymalnego wydzielania ciepła (t_{max}) dla pików obecnych na krzywych DSC (Wykresy 6, 7, Tabela 14). Na podstawie zasadowości ligandu, która jest bezpośrednio związana z jego nukleofilowością, można określić zdolność ligandu do tworzenia wiązania σ z jonem metalu. Z literatury wynika, że wraz ze wzrostem zasadowości ligandów wzrasta siła wiązania metal-ligand [272,273]. Zgodnie z uzyskanymi wynikami zestawionymi w Tabeli 14 zależność ta jest spełniona dla wszystkich badanych kompleksów, co przedstawiono na Wykresie 10.

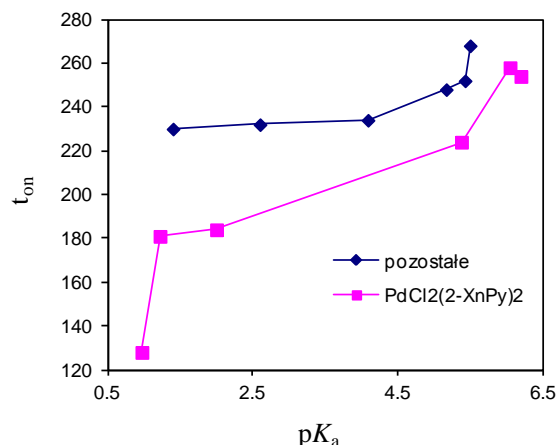
Na podstawie danych zawartych w Tabeli 14 oraz na Wykresie 10 zaobserwowano ogólną zależność, że podstawniki elektronoakceptorowe w pierścieniu pirydyny obniżają temperaturę początku rozkładu danego kompleksu, natomiast podstawniki elektronodonorowe zwiększają trwałość kompleksów.

Tabela 14. Wyniki analizy termicznej DSC kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$.^a

L.p.	Wzór kompleksu	Symbol kompleksu	t_{on} [°C]	t_{max} [°C]
1	$\text{PdCl}_2(2,6\text{-Me}_2\text{Py})_2$ ^b	V	254	291
2	$\text{PdCl}_2(2,4\text{-Me}_2\text{Py})_2$	VI	258	285
3	$\text{PdCl}_2(3,5\text{-Me}_2\text{Py})_2$	VII	268	300
4	$\text{PdCl}_2(4\text{-MePy})_2$	IV	252	283
5	$\text{PdCl}_2(2\text{-MePy})_2$ ^b	II	224	247
6	$\text{PdCl}_2(3\text{-MePy})_2$ ^b	III	248	266
7	$\text{PdCl}_2(\text{Py})_2$	I	234	256
8	$\text{PdCl}_2(3\text{-ClPy})_2$	IX	232	273
9	$\text{PdCl}_2(2\text{-ClPy})_2$	VIII	184	207
10	$\text{PdCl}_2(3,5\text{-Cl}_2\text{Py})_2$	XII	230	276
11	$\text{PdCl}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{Py})_2$	XI	181	206
12	$\text{PdCl}_2(2,6\text{-Cl}_2\text{Py})_2$	X	128	162

^a Kompleksy zostały uszeregowane zgodnie z malejącą zasadowością ligandów. ^b Na krzywych DSC kompleksów **V**, **II**, **III** występują dwa piki. W Tabeli zamieszczono wartości t_{on} i t_{max} pików DSC odpowiadających ubytkowi masy widocznemu na krzywych TG: dla kompleksów **V** i **II** zamieszczono wartości t_{on1} i t_{max1} charakterystyczne dla pierwszego pików, natomiast $t_{\text{on2}} = 291$ °C, $t_{\text{max2}} = 300$ °C dla kompleksu **V** oraz $t_{\text{on2}} = 260$ °C, $t_{\text{max2}} = 278$ °C dla kompleksu **II**, zaś dla kompleksu **III** zamieszczono wartości t_{on2} oraz t_{max2} charakterystyczne dla drugiego pików, natomiast $t_{\text{on1}} = 226$ °C, $t_{\text{max1}} = 235$ °C.

Wykres 10. Zależność temperatury początku rozkładu kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ od pK_a ligandów, odpowiednio kompleksów $\text{PdCl}_2(2\text{-X}_n\text{Py})_2$ oraz kompleksów z 3- i 4- X_nPy opisanych jako „pozostałe”.



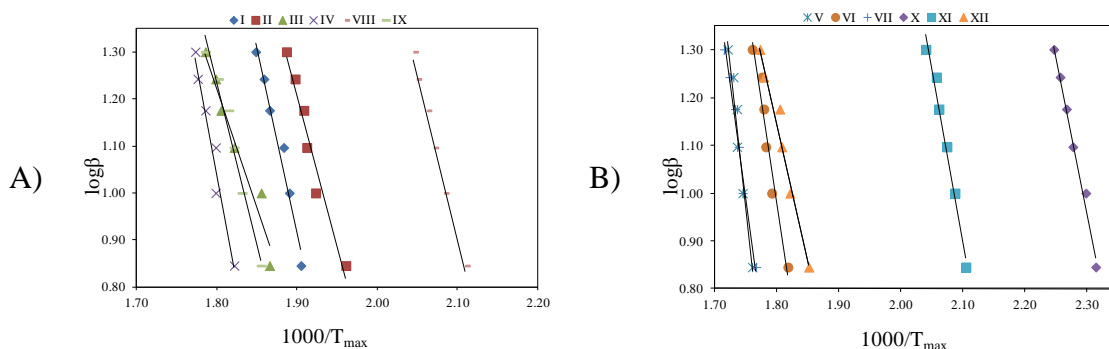
Dla kompleksów zawierających pochodne pirydyny podstawione w pozycji *orto* chlorem lub grupą metylową zaobserwowano niższe wartości t_{on} niż to wynika z zasadowości X_nPy (Wykres 10). Prawdopodobnie przyczyną obniżenia temperatury początku rozkładu tych kompleksów jest zawada steryczna spowodowana obecnością podstawników w pozycji *orto*: t_{on} dla kompleksu z bardziej zasadową 2,6- Me_2Py jest nieco niższa niż z mniej zasadową 2,4- Me . W ten sposób można również wytłumaczyć o około 100 °C niższą wartość t_{on} dla PdCl_2 z 2,6- Cl_2Py w porównaniu do 3,5- Cl_2Py .

Analizując wartości temperatur maksymalnego wydzielenia ciepła, najniższe t_{max} uzyskano dla kompleksów PdCl_2 z 2- Cl_nPy . Prawdopodobnie przyczyną jest odmienny mechanizm rozkładu tych kompleksów. Można też zauważyć tendencję obniżania t_{max} wraz ze spadkiem zasadowości ligandów. Wyjątek stanowią kompleksy z 3- Cl_nPy . Kompleksy te rozkładają się w taki sam sposób jak kompleksy $\text{PdCl}_2(\text{Me}_n\text{Py})_2$, ale możliwe, że rozkład ten jest nieco utrudniony przez tworzenie dodatkowych mostków między podstawnikami chlorowymi w pierścieniu 3- X_nPy jednej cząsteczki kompleksu a atomami palladu należącymi do innych kompleksów.

Wpływ struktury kompleksu na wartość energii aktywacji rozkładu

W celu ilościowego określenia trwałości termicznej kompleksów z każdego termogramu zamieszczonego na Wykresach 8 i 9 wyznaczono wartości t_{max} dla różnych prędkości wzrastającej liniowo temperatury (β) w komorze DSC, które po przeliczeniu na temperaturę w skali bezwzględnej posłużyły do wyznaczenia parametrów równania 41 opisanego w Rozdziale II.3.5. Wykres 11 przedstawia zależność $\log \beta$ vs. $1000/T_{\text{max}}$ dla kompleksów chorku palladu(II) z pirydyną i monopodstawionymi pochodnymi pirydyny oraz z dipodstawionymi pochodnymi pirydyny. Wartość energii aktywacji rozkładu

poszczególnych kompleksów wyznaczono metodą Ozawy-Flynn-Walla omówioną w Rozdziale II.3.5. Parametry równania 41 oraz wartości energii aktywacji zestawiono w Tabeli 15.



Wykres 11. Wykreślone zależności $\log \beta$ vs. $1000/T_{\max}$ dla kompleksów: A) $\text{PdCl}_2(\text{XPy})_2$ (I, II, III, IV, VIII, IX), B) $\text{PdCl}_2(\text{X}_2\text{Py})_2$ (V, VI, VII, X, XI, XII).

Tabela 15. Parametry równania 41 (nachylenie A, przesunięcie B) wraz z odchyleniami standardowymi (σ_A) oraz kwadratem współczynnika korelacji (R^2) dla nieizotermicznych pomiarów rozkładu kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ oraz wartości energii aktywacji wraz z błędem oznaczenia ($E_a \pm \Delta E_a$ / kJ mol^{-1}) rozkładu na podstawie obliczeń przeprowadzonych dla temperatur maksymalnego wydzielania ciepła.

L.p.	Wzór kompleksu	Symbol kompleksu	A	σ_A	B	R^2	$E_a \pm \Delta E_a$
1.	$\text{PdCl}_2(2,6\text{-Me}_2\text{Py})_2$	V	-12,19	2,33	22,30	0,9627	222±42
2.	$\text{PdCl}_2(2,4\text{-Me}_2\text{Py})_2$	VI	-8,45	1,99	16,19	0,9440	154±36
3.	$\text{PdCl}_2(3,5\text{-Me}_2\text{Py})_2$	VII	-9,27	1,20	17,22	0,9825	168±22
4.	$\text{PdCl}_2(4\text{-MePy})_2$	IV	-9,20	1,75	17,60	0,9632	168±32
5.	$\text{PdCl}_2(2\text{-MePy})_2$	II	-6,37	1,34	13,32	0,9551	116±25
6.	$\text{PdCl}_2(3\text{-MePy})_2$	III	-5,11	1,07	10,41	0,9558	93±19
7.	PdCl_2Py_2	I	-7,80	1,31	15,75	0,9708	142±24
8.	$\text{PdCl}_2(3\text{-ClPy})_2$	XI	-6,88	1,12	13,62	0,9728	125±20
9.	$\text{PdCl}_2(2\text{-ClPy})_2$	VIII	-6,97	0,59	15,54	0,9926	127±11
10.	$\text{PdCl}_2(3,5\text{-Cl}_2\text{Py})_2$	XII	-5,74	1,01	11,48	0,9684	105±18
11.	$\text{PdCl}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{Py})_2$	XI	-7,24	0,97	16,11	0,9815	132±18
12.	$\text{PdCl}_2(2,6\text{-Cl}_2\text{Py})_2$	X	-6,53	0,65	15,98	0,9896	119±12

Na podstawie danych zawartych w Tabeli 15 można zauważyć, że uzyskane wartości energii aktywacji rozkładu poszczególnych kompleksów są wyznaczone z relatywnie dużym błędem sięgającym 20%, w wyniku czego trudno jest porównywać te wartości. Widoczna jest jednak tendencja obniżania energii aktywacji wraz z obniżaniem zasadowości ligandów X_nPy . Stosunkowo niską wartość energii aktywacji dla kompleksu **III** w porównaniu do wartości E_a dla kompleksów z innymi metylopirydynami można tłumaczyć tym, że przed rozkładem kompleks **III** topi się i jego rozkład przebiega w fazie ciekłej. Wyraźny pik endotermiczny

z maksimum w 235°C (dla $\beta = 10$ K/min) na krzywej DSC tego kompleksu odpowiada topnieniu związku **III** ($T_t = 236 \pm 2^\circ\text{C}$).¹¹ Podobna sytuacja ma miejsce, gdy rozkładowi ulega kompleks **II**, a przyczyną braku ostrego piku na krzywej DSC odpowiadającego topnieniu jest prawdopodobnie jednoczesne topnienie i rozkład. Pozostałe kompleksy nie topią się tylko od razu następuje ich rozkład (wyjątek stanowi omówiony powyżej kompleks **III**).

Podsumowanie. Na podstawie wyników analizy DSC kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$, zaobserwowano tendencję zwiększania trwałości termicznej tych związków (temperatury początku rozkładu oraz energii aktywacji rozkładu) wraz ze wzrostem zasadowości ligandów X_nPy . Natomiast zawada steryczna (obecność podstawników w pozycji *orto* w pierścieniu pirydyny) powoduje obniżenie zarówno t_{on} jak i E_a .

¹¹ Temperaturę topnienia (T_t) kompleksu **III** wyznaczono przy użyciu aparatu SRS OptiMelt.

II.9. Badania aktywności katalitycznej kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$

Kompleksy $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$, których właściwości opisano w Rozdziałach II.5 – II.8, zostały zastosowane w reakcjach karbonylowania nitrobenzenu i aniliny. Badania te miały na celu uzyskanie informacji o tym, jak zmiana struktury i właściwości elektronowych ligandów X_nPy wpływa na aktywność katalizatora oraz mechanizm różnych procesów katalitycznych. Uzyskane wyniki zostały przedstawione w Tabelach 16, 17, 19 i 20, gdzie kompleksy uszeregowano zgodnie z malejącą zasadowością ligandów X_nPy .

II.9.1. Karbonylowanie nitrobenzenu

Badania aktywności katalitycznej kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ rozpoczęto od zastosowania tych związków jako katalizatorów w reakcji karbonylowania nitrobenzenu (NB) do N-fenylkarbaminianu etylu (FKE), którą można przedstawić ogólnym równaniem 12, omówionym w Rozdziale I.3.1.



Monitorowanie stopnia konwersji NB i wydajności FKE w reakcji karbonylowania nitrobenzenu do N-fenylkarbaminianu etylu w obecności kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ pozwala na określenie selektywności katalizatora względem powstającego FKE oraz wartości TOF.

Parametry prowadzenia procesu oraz uzyskane wyniki zestawiono w Tabeli 16. W mieszaninie poreakcyjnej oprócz FKE wykryto anilinę, powstającą jako produkt uboczny, zgodnie z równaniem 13 opisanym w Rozdziale I.3.1. W mieszaninie poreakcyjnej zidentyfikowano także 2-metylochinolinę (< 3%), śladowe ilości $\text{N,N}'$ -difenylomocznika, węglanu dietylu oraz azo- i azoksybenzenu. Na podstawie wartości konwersji NB oraz wydajności FKE zaprezentowanych w Tabeli 16 można wywnioskować, że stopień konwersji nitrobenzenu wzrasta w szeregu: chloropirydyny < pirydyna \approx 2-metylopirydyna < metylopirydyny. Kolejność ta jest zgodna ze wzrastającą zasadowością pochodnych pirydyny z wyjątkiem kompleksu z 2,6- Me_2Py (pozycja 1 w Tabeli 16). Spośród badanych kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ najwyższą aktywność katalityczną wykazał kompleks zawierający 4-metylopirydynę ($\text{TOF} = 429 \text{ mmol mmol}^{-1} \text{ h}^{-1}$), dla którego konwersja nitrobenzenu wyniosła 67 %, wydajność fenylkarbaminianu etylu (FKE) 59 % a wydajność aniliny 9 % (pozycja 3 w Tabeli 16). Wysoki stopień przereagowania NB oraz wydajność FKE uzyskano także dla kompleksu zawierającego 3-metylopirydynę (pozycja 5 w Tabeli 16). Wartości stopnia konwersji NB oraz wydajności FKE uzyskane dla kompleksów z chloropirydynami są

około dwukrotnie niższe niż dla kompleksu z 4-MePy (**IV**). Ponadto, gdy zastosowano kompleksy z pochodnymi pirydyny podstawionymi w pozycji *orto*, PdCl₂(2,6-Me₂Py)₂, PdCl₂(2,4-Me₂Py)₂, PdCl₂(2-MePy)₂, uzyskano niższą konwersję NB oraz wydajność FKE niż to wynika z zasadowości ligandów X_nPy (pozycje 1, 2, 4 w Tabeli 16). Najniższe parametry konwersji NB, wydajności FKE i selektywności zaobserwowano dla kompleksu zawierającego zatłoczony sterycznie ligand 2,6-Me₂Py. Zauważono, że wraz ze spadkiem aktywności katalitycznej kompleksów zmniejsza się selektywność procesu.

Tabela 16. Konwersja (K_{NB}), wydajność (W_{FKE}, W_{AN}) i selektywność (S_{FKE}) karbonylowania nitrobenzenu za pomocą CO w obecności kompleksów PdCl₂(X_nPy)₂ oraz częstotliwość cykli katalitycznych (TOF).^a

L.p.	Kompleks / Symbol		K _{NB} [%]	W _{FKE} [%]	W _{AN} [%]	S _{FKE} ^b [%]	TOF ^c
1.	PdCl ₂ (2,6-Me ₂ Py) ₂	V	30	19	1	63	134
2.	PdCl ₂ (2,4-Me ₂ Py) ₂	VI	51	44	6	88	321
3.	PdCl ₂ (4-MePy) ₂	IV	67	59	7	89	429
4.	PdCl ₂ (2-MePy) ₂	II	48	40	6	82	286
5.	PdCl ₂ (3-MePy) ₂	III	56	48	7	87	348
6.	PdCl ₂ (Py) ₂	I	50	42	7	85	304
7.	PdCl ₂ (3-ClPy) ₂	IX	41	32	6	79	232
8.	PdCl ₂ (2-ClPy) ₂	VIII	35	23	6	68	170
9.	PdCl ₂ (3,5-Cl ₂ Py) ₂	XII	37	28	5	77	205

^a Warunki reakcji: PdCl₂(X_nPy)₂/Fe/I₂/X_nPy = 0,056/2,68/0,12/6,2 mmol; 81 mmol NB; 20 ml etanolu; 180°C; 4 MPa CO; 120 min. Py = pirydyna; (X = -CH₃, -Cl; n = 0-2); NB = nitrobenzen; FKE = N-fenylokarbaminian etylu; AN = anilina. ^b Selektywność FKE wyrażona jako (mmol FKE) × (mmol przereagowanego NB)⁻¹.

^c Częstotliwość cykli katalitycznych zdefiniowana [(mmol FKE)(mmol Pd)⁻¹h⁻¹].

Dyskusja wyników

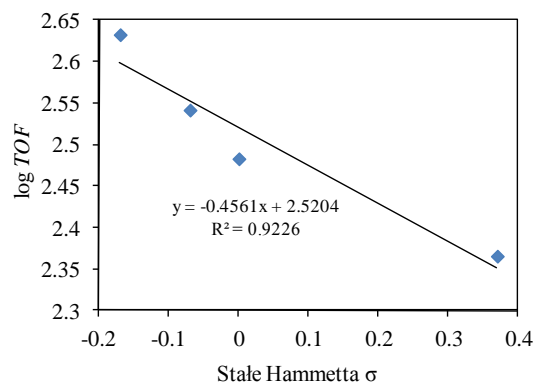
W Rozdziale I.3.1.2 opisano mechanizm karbonylowania nitrobenzenu do N-fenylokarbaminianu etylu w obecności PdCl₂ jako katalizatora [115,116]. Reakcja ta jest złożonym, wieloetapowym procesem, etapem inicjującym jest powstanie niewielkiej ilości aniliny, która natychmiast ulega karbonylowaniu do N,N'-difenylomocznika, a ten rozkłada się do N-fenylokarbaminianu etylu i ponownie powstaje anilina (zgodnie z równaniami 13 i 14 przedstawionymi w Rozdziale I.3.1.2). Anilina stanowi zatem ważny produkt pośredni w reakcji karbonylowania nitrobenzenu i zgodnie z równaniem 13 to właśnie anilina ulega karbonylowaniu a nitrobenzen pełni rolę czynnika odbierającego atomy wodoru od aniliny. Początkowa ilość aniliny powstaje w wyniku przeniesienia atomu wodoru od etanolu bądź od śladowych ilości wody (obecnych w środowisku reakcji) do nitrobenzenu [19,114,228,274,275]. Na podstawie wyników wcześniejszych badań

stwierdzono, że w układzie $\text{PdCl}_2/\text{Fe/I}_2/\text{Py}$ aktywnym centrum reakcji jest atom palladu a najwolniejszym etapem całego procesu jest oderwanie pierwszego atomu tlenu od grupy nitrowej (w nitrobenzenie), co jest jednoznaczne z przeniesieniem elektronu od palladu do grupy nitrowej [115]. Zastosowanie PdCl_2 nie pozwoliło na wyjaśnienie roli pirydyny, nie przedyskutowano również stopni utlenienia palladu w trakcie cyklu katalitycznego. Dlatego celem badań prowadzonych obecnie była odpowiedź na pytanie, jaka jest rola ligandów X_nPy oraz jak zmiana struktury i właściwości elektronowych katalizatora (a dokładnie ligandów X_nPy) wpłynie na mechanizm procesu karbonylowania NB w obecności $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$.¹² Z danych literaturowych wynika, że jedynie dwa układy katalityczne zostały szczegółowo zbadane (w obydwu układach katalizatorem był kompleks z ligandami kleszczowymi) [18,120].

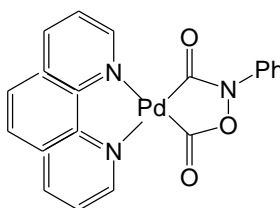
W tej pracy właściwości ligandów modyfikowano poprzez wprowadzenie do pierścienia pirydyny podstawników elektrono-donorowych bądź elektrono-akceptorowych. Z powodu pewnych ograniczeń (podstawnik nie może ulegać karbonylowaniu) wykluczono grupy $-\text{NH}_2$ oraz $-\text{NO}_2$ i jako X wybrano atom chloru oraz grupę metylową. Jeśli przeniesienie elektronu z palladu na nitrobenzen jest rzeczywiście etapem determinującym szybkość całego procesu, wówczas rezultatem zmiany nukleofilowości ligandów X_nPy powinien być wzrost bądź spadek aktywności katalitycznej kompleksów. Spodziewano się, że wzrost nukleofilowości metalu (aktywne centrum reakcji) spowoduje wzrost aktywności katalitycznej kompleksów, czyli obecność podstawników elektrono-donorowych zwiększy szybkość przeniesienia elektronu z palladu na nitrobenzen poprzez zwiększenie gęstości elektronowej na atomie palladu, podczas gdy podstawniki elektrono-akceptorowe zmniejszą szybkość reakcji. W celu określenia wpływu podstawników w X_nPy na mechanizm karbonylowania wykorzystano zależności typu Hammetta wiążące aktywność katalizatora (wyrażoną jako $\log\text{TOF}$) ze stałymi Hammetta σ [40]. Zależność tę przedstawiono na Wykresie 12. Zaobserwowano liniową zależność $\log\text{TOF}$ vs σ , dla której $R^2 = 0,9226$ i $\rho = -0,4561$. Przedstawione parametry zostały uzyskane tylko dla podstawników w pozycji 3- i 4- oraz niepodstawionej pirydyny, ponieważ efekty steryczne spowodowane obecnością podstawników w pozycji *orto* tak silnie przesłaniają efekty indukcyjne, że dla podstawników *orto* bardzo rzadko badana jest korelacja typu Hammetta. Ujemna wartość parametru ρ informuje o tym, że najwolniejszy etap reakcji jest przyspieszany przez wzrost gęstości elektronowej w centrum reakcji [40].

¹² Oraz pytanie: czy nadal, pomimo zmiany otoczenia palladu, przeniesienie elektronu z Pd do NB będzie etapem najwolniejszym?

Wykres 12. Zależność $\log TOF$ vs stałe Hammetta dla karbonylowania nitrobenzenu w obecności $PdCl_2(X_nPy)_2$.



Otrzymane rezultaty potwierdzają hipotezę, że przeniesienie elektronu z Pd do NB determinuje szybkość całego procesu, co jest zgodne z danymi literaturowymi dla innych kompleksów palladowych i rutenowych z fenantroliną oraz fosfinami jako ligandami [109-111,116-119]. Pewne mechanizmy zostały udowodnione przez wyizolowanie i identyfikację związków pośrednich powstających w trakcie procesu m. in.: przez Skooga i wsp. [116], którzy badali mechanizm reakcji karbonylowania nitrozwiązków w obecności $Ru(dppe)(CO)_3$, gdzie dppe oznacza bis(difenylofosfino)etan. Autorzy udowodnili, że oderwanie pierwszego atomu tlenu od grupy nitrowej nitrozwiązku następuje w wyniku przeniesienia elektronu z udziałem wewnętrznej sfery kompleksu (ang. *inner-sphere mechanism*) determinującego szybkość całego procesu. Leconte i wsp. [110] wyizolowali i zbadali strukturę metalacyklicznego kompleksu będącego kluczowym produktem pośrednim powstającym w trakcie cyklu katalitycznego. Wzór tego kompleksu przedstawiono na Rysunku 18.



Rysunek 18. Wzór metalacyklicznego kompleksu – pośredniego produktu karbonylowania nitrobenzenu.

Prawdopodobnie kompleks przejściowy o podobnej strukturze (X_nPy zamiast fenantroliny) powstaje także w trakcie karbonylowania NB w obecności $PdCl_2(X_nPy)_2$. Na podstawie rezultatów zamieszczonych w Tabeli 14 można zauważyć niższą konwersję NB, wydajność FKE oraz TOF dla kompleksów zawierających ligandy podstawione w pozycji *orto* (najniższe wartości K_{NB} i W_{FKE} zmierzono dla $PdCl_2$ z 2,6-Me₂Py). Z pewnością, zawada steryczna spowodowana podstawnikiem w pozycji *orto* utrudnia koordynację nitrobenzenu do atomu palladu. Obserwowany wpływ struktury ligandów X_nPy (niższy stopień przereagowania NB

dla kompleksów z 2- X_n Py) oraz wpływ właściwości elektronowych X_n Py na aktywność katalityczną kompleksów $PdCl_2(X_nPy)_2$ świadczą o tym, że w trakcie karbonylowania NB w obecności kompleksów Pd(II) z X_n Py ma miejsce jednoczesna koordynacja cząsteczki NB i cząsteczki ligandu do Pd, tak jak to stwierdzono dla kompleksu Pd(II) z fenantroliną (Rysunek 18), oraz że przeniesienie elektronu jest etapem najwolniejszym.

Kolejną kwestią dotyczącą mechanizmu karbonylowania NB w obecności kompleksów $PdCl_2(X_nPy)_2$ jest ustalenie zmian stopnia utleniania palladu w trakcie cyklu katalitycznego. W literaturze można znaleźć prace, z których wynika, że NB koordynuje się do Pd(0). Istnieją jednak nieliczne doniesienia, że nitrobenzen koordynuje się do Pd(II), który następnie ulega redukcji do Pd(0) po czym Pd(0) jest ponownie utleniany przez składniki kokatalizatora [7]. W tej pracy po raz pierwszy podjęto próbę przedyskutowania tego wątku. W celu sprawdzenia, czy NB jest w stanie skoordynować się do Pd(II) przez 120 minut ogrzewano w 180 °C kompleks $PdCl_2(Py)_2$ (0,112 mmoli) z nitrobenzenem (40 mmoli) w 5 ml etanolu. Analiza elementarna oraz IR osadu poreakcyjnego wskazuje, że w osadzie znajduje się jedynie kompleks $PdCl_2(Py)_2$, co świadczy o tym, że NB nie koordynuje się do Pd(II). Z uzyskanych rezultatów wynika, że redukcja NB musi przebiegać na Pd(0).

Wydaje się, że uzyskane rezultaty i płynące z nich wnioski pozwalają na dokładne wyjaśnienie przebiegu karbonylowania NB, ale niska wartość ρ świadczy o tym, że kilka etapów ma istotny wpływ na szybkość procesu karbonylowania. Dlatego postanowiono przeprowadzić dodatkowe eksperymenty i sprawdzić, który etap rzeczywiście determinuje szybkość karbonylowania NB w obecności katalizatora $PdCl_2(X_nPy)_2$ (przejście elektronu z Pd na NB czy może tworzenie początkowej ilości aniliny). W tym celu zbadano aktywność katalityczną kompleksów $PdCl_2(X_nPy)_2$ w karbonylowaniu mieszaniny nitrobenzenu i aniliny, co pozwoliło na wyeliminowanie etapu inicjującego proces karbonylowania NB czyli etapu tworzenia początkowej ilości aniliny.

II.9.2. Karbonylowanie mieszaniny aniliny i nitrobenzenu

Zainteresowanie reakcją karbonylowania mieszaniny nitrobenzenu i aniliny (NB/AN) pojawiło się w trakcie badań dotyczących mechanizmu karbonylowania samego nitrobenzenu, w którym utworzenie początkowej ilości aniliny w wyniku redukcji NB jest etapem inicjującym proces karbonylowania. Postanowiono wprowadzić anilinę do środowiska reakcji (czyli wyeliminowano pierwszy, inicjujący etap tworzenia aniliny) i określić wpływ struktury i właściwości elektronowych ligandów X_n Py na mechanizm tego zmodyfikowanego procesu.

Reakcje karbonylowania mieszaniny NB/AN prowadzono dla stosunku molowego NB:AN=1:2, zgodnie ze stechiometrią reakcji opisaną równaniem 13 (początkowy skład mieszaniny wynosił: 27 mmoli NB i 54 mmole AN, w sumie 81 mmoli, co jest równe liczbie mmoli substratu stosowanej w karbonylowaniu samego NB). Reakcja była prowadzona w standardowych warunkach: $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2/\text{Fe/I}_2/\text{X}_n\text{Py} = 0,056/2,68/0,12/6,2$ mmol; 20 ml etanolu; 180°C; 4 MPa CO; 60 min.¹³ Zbadano stopień konwersji aniliny (K_{AN}) i nitrobenzenu (K_{NB}), wydajność N-fenylkarbaminianu etylu (W_{FKE}) oraz określono częstotliwość cykli katalitycznych (TOF) dla reakcji karbonylowania mieszaniny nitrobenzenu i aniliny a uzyskane wyniki zaprezentowano w Tabeli 17. Dla kompleksów zawierających pochodne pirydyny podstawione w pozycji 3- i 4- (bez zawady sterycznej) stopień konwersji nitrobenzenu zmniejsza się wraz ze spadkiem zasadowości ligandów X_nPy , podobnie jak dla karbonylowania mieszaniny zawierającej nitrobenzen bez domieszki aniliny. Podczas badań reakcji karbonylowania mieszaniny NB/AN, monitorowano również stopień przereagowania aniliny i zaobserwowano taki sam wpływ zasadowości ligandów X_nPy na konwersję AN jak na konwersję NB (im niższa wartość pK_a sprotonowanych form ligandów tym niższa konwersja AN). Najwyższą wartość $\text{TOF} = 482 \text{ mmol mmol}^{-1} \text{ h}^{-1}$ zaobserwowano dla kompleksu z 4-MePy (pozycja 3 w Tabeli 17), natomiast najniższą dla **V** (pozycja 1 w Tabeli 17). W mieszaninie poreakcyjnej zidentyfikowano takie same produkty uboczne jak w reakcji karbonylowania nitrobenzenu, czyli 2-metylochinolinę oraz śladowe ilości N,N'-difenylomocznika, węglanu dietylu oraz azo- i azoksybenzenu.

¹³ Krótszy czas prowadzenia karbonylowania mieszaniny NB/AN (60 minut) w porównaniu do czasu karbonylowania NB (120 minut) wynika z mniejszej ilości NB użytego do reakcji karbonylowania NB/AN (27 mmoli). Po 120 minutach przereagowałby cały NB.

Tabela 17. Konwersja (K_{NB} , K_{AN}), wydajność (W_{FKE}) karbonylowania mieszaniny nitrobenzenu i aniliny za pomocą CO w obecności kompleksów $PdCl_2(X_nPy)_2$ oraz częstotliwość cykli katalitycznych (TOF).^a

L.p.	Kompleks	Symbol	K_{NB} [%]	K_{AN}^b [%]	W_{FKE} [%]	TOF ^c
1.	$PdCl_2(2,6-Me_2Py)_2$	V	35	27	67	321
2.	$PdCl_2(2,4-Me_2Py)_2$	VI	46	56	85	411
3.	$PdCl_2(4-MePy)_2$	IV	65	85	100	482
4.	$PdCl_2(2-MePy)_2$	II	44	48	85	411
5.	$PdCl_2(3-MePy)_2$	III	50	74	96	464
6.	$PdCl_2(Py)_2$	I	46	67	89	429
7.	$PdCl_2(3-ClPy)_2$	IX	43	59	81	392
8.	$PdCl_2(2-ClPy)_2$	VIII	35	33	67	321
9.	$PdCl_2(3,5-Cl_2Py)_2$	XII	37	44	70	339

^a Warunki reakcji: $PdCl_2(X_nPy)_2/Fe/I_2/X_nPy = 0,056/2,68/0,12/6,2$ mmol; 27 mmol NB; 54 mmol AN; 20 ml etanolu; 180°C; 4 MPa CO; 60 min. Py = pirydyna (X = -CH₃, -Cl; n = 0-2); NB = nitrobenzen; AN = anilina; FKE = N-fenylkarbaminian etylu. ^b Ilość nieprzereagowanej aniliny została obliczona według równania: ilość AN w mieszaninie poreakcyjnej = ilość nieprzereagowanej AN w reakcji (13) + ilość AN utworzonej w wyniku redukcji NB – ilość AN, która przereagowała do FKE. ^c Skrót i jednostki są wyjaśnione w przypisie c do Tabeli 16.

Dyskusja wyników

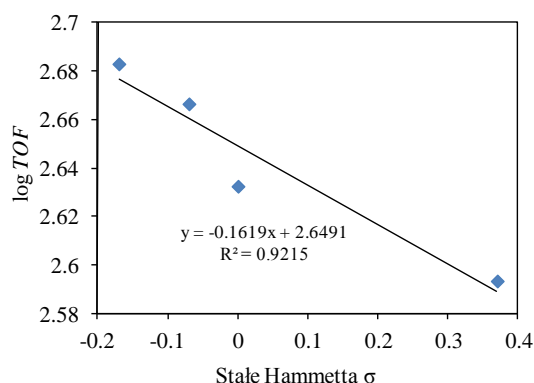
Wprawdzie Karpińska i wsp. [114] wykazali, że proces karbonylowania mieszaniny NB/AN przebiega według takiego samego mechanizmu jak karbonylowanie NB, ale prowadzone przez nich badania ograniczały się do zastosowania $PdCl_2$ i $PdCl_2(Py)_2$. Obecnie postanowiono określić wpływ struktury i właściwości elektronowych ligandów na mechanizm karbonylowania NB/AN. Wyniki uzyskane w trakcie karbonylowania mieszaniny NB/AN w obecności kompleksów $PdCl_2(X_nPy)_2$ mogą być dodatkowym argumentem potwierdzającym proponowany mechanizm karbonylowania samego nitrobenzenu w obecności $PdCl_2(X_nPy)_2$, zgodnie z którym etapem inicjującym jest redukcja nitrobenzenu do aniliny, a etapem detrmującym szybkość całego procesu jest przeniesienie elektronu z Pd na NB. Jeśli wytworzenie początkowej ilości aniliny jest warunkiem koniecznym do zainicjowania reakcji karbonylowania, wówczas wprowadzenie aniliny do środowiska reakcji powinno spowodować wzrost wydajności reakcji, ponieważ ominięty zostaje etap tworzenia początkowej ilości aniliny a znajdująca się w środowisku anilina może od razu ulegać karbonylowaniu. Uzyskane wyniki, zestawione w Tabelach 16 i 17 oraz na Wykresach 12 i 13 prowadzą do następujących obserwacji:

- (i) uzyskano znacznie wyższe wartości TOF dla karbonylowania mieszaniny NB/AN w porównaniu do tych, jakie wyznaczono dla NB,

- (ii) zależności między konwersją NB oraz wydajnością reakcji a zasadowością ligandów w obydwu procesach są takie same,
- (iii) zależność między $\log TOF$ a stałymi Hammetta dla reakcji karbonylowania NB/AN ($R^2 = 0,9215$, $\rho = -0,1619$) jest podobna jak dla karbonylowania samego NB.

Obserwacje te wykazują, że obydwa procesy przebiegają według tego samego mechanizmu, w którym szybkość najwolniejszego etapu jest uzależniona od gęstości elektronowej w centrum reakcji (wzrost gęstości elektronowej powoduje przyspieszenie reakcji). Zatem karbonylowanie NB przebiega przez stadium aniliny a etapem determinującym szybkość całego procesu jest przeniesienie elektronu z Pd do NB.

Wykres 13. Zależność $\log TOF$ vs stałe Hammetta dla karbonylowania mieszaniny NB/AN w obecności $PdCl_2(X_nPy)_2$.



Niższa konwersja i wydajność dla kompleksów z zawadą steryczną oraz wyraźny wpływ właściwości elektronowych ligandów na przebieg procesu wskazują, że w obydwu rodzajach karbonylowania (samego NB jak i mieszaniny NB/AN) rola X_nPy jest taka sama: ligandy X_nPy koordynują się do Pd obok NB i wpływają na gęstość elektronową na metalu. Biorąc pod uwagę taki sam mechanizm karbonylowania NB i NB/AN, proces prowadzony dla NB/AN można nazwać karbonylowaniem NB z dodatkiem AN.¹⁴

Z danych zestawionych w Tabeli 17 wynika, że wydajność FKE jest nieco wyższa niż konwersja NB, co nie jest zgodne z równaniami 13 i 14, zgodnie z którymi stosunek molowy przereagowego NB:FKE powinien wynosić 1:1. Uzyskane rezultaty świadczą o tym, że w środowisku reakcji oprócz NB znajduje się inny czynnik pełniący rolę utleniacza aniliny. Z danych literaturowych wynika, że anilina może być utleniana przez jod cząsteczkowy, który znajduje się w stosowanym w tej pracy układzie katalitycznym, zgodnie z równaniem 43 [276]:



¹⁴ Lub nazwać karbonylowaniem AN w obecności NB jako utleniacza.

Podsumowanie. Potwierdzono słuszność proponowanego mechanizmu karbonylowania NB. Podczas tych badań określono również wpływ struktury i właściwości katalizatora $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ na przebieg karbonylowania aniliny wobec nitrobenzenu jako utleniacza. W obydwu badanych procesach karbonylowania (NB oraz NB/AN), przeniesienie elektronu z Pd na NB jest etapem najwolniejszym, dlatego nie było możliwe zaobserwowanie wpływu podstawników w X_nPy na etap inicjujący cały proces karbonylowania NB czyli redukcję NB do AN. Celowe jest ograniczenie się tylko do tego etapu i przeprowadzenie osobnych badań dotyczących wpływu struktury i właściwości elektronowych kompleksów na ich aktywność w redukcji NB do AN, a uzyskane wyniki będą uzupełnieniem dotychczasowych prac i pozwolą na określenie roli ligandów X_nPy w poszczególnych etapach złożonego procesu karbonylowania NB.

II.9.3. Redukcja nitrobenzenu mieszaniną CO/H₂O

Reakcja redukcji NB do AN w obecności śladowych ilości wody jest etapem inicjującym proces karbonylowania NB i może być opisana równaniem 20 (przedstawionym w Rozdziale I.3.1.4):



Redukcja NB mieszaniną CO/H₂O jest procesem o potencjalnym znaczeniu gospodarczym, a poznanie mechanizmu tej reakcji jest kluczowym elementem podczas zaprojektowania aktywnych i selektywnych katalizatorów. Z uwagi na fakt, że reakcja karbonylowania NB w warunkach bezwodnych (obecne są jedynie śladowe ilości wody) przebiega do N-fenylokarbaminianu etylu, postanowiono dobrać taką ilość H₂O, aby uzyskać jak najwyższą selektywność reakcji względem AN. Reakcję redukcji NB do AN za pomocą CO/H₂O prowadzono w następujących warunkach: $\text{PdCl}_2(\text{Py})_2/\text{Fe}/\text{I}_2/\text{Py} = 0,056/2,68/0,12/6,2$ mmol; 41 mmol NB; 20 ml etanolu; 180°C; 4 MPa CO; 60 min, natomiast ilość wody zmieniano w zakresie od 0 do 1,5 ml. Uzyskane wyniki przedstawiono w Tabeli 18.

Zaobserwowano, że wraz ze wzrostem ilości dodanej wody wzrasta wydajność aniliny, od 6 % w środowisku bezwodnym do 47 % w obecności 0,7 ml wody. Przy dalszym zwiększaniu objętości dodanej wody wydajność aniliny maleje i dla 1,5 ml wody wynosi 12%. Konwersja nitrobenzenu z 41% wzrasta do 54% po dodaniu 0,1 ml wody a następnie maleje do 42% (gdy dodano 0,3 ml H₂O). Najwyższą wydajność AN oraz selektywność redukcji nitrobenzenu do aniliny zaobserwowano w obecności 0,7 ml wody (pozycja 6 w Tabeli 18).

Tabela 18. Konwersja (K_{NB}), wydajność (W_{AN} , W_{FKE}) i selektywność (S_{AN}) redukcji nitrobenzenu do aniliny za pomocą mieszaniny CO/H₂O katalizowanej kompleksami PdCl₂(X_nPy)₂ wobec różnej ilości wody.^a

L.p.	H ₂ O [ml]	K _{NB} [%]	W _{AN} [%]	W _{FKE} [%]	S _{AN} ^b [%]
1.	0	41	6	34	15
2.	0,1	54	19	35	36
3.	0,2	45	27	18	61
4.	0,3	42	32	9	76
5.	0,5	48	44	3	92
6.	0,7	50	47	2	94
7.	1,0	26	24	<1	92
8.	1,5	17	12	<1	71

^a Warunki reakcji: PdCl₂Py₂/Fe/I₂/Py = 0,056/2,68/0,12/6,2 mmol; 40 mmol NB; 20 ml etanolu; 180°C; 4MPa CO; 60 min. Py = pirydyna; NB = nitrobenzen; AN = anilina; FKE = N-fenylokarbaminian etylu. ^b Selektywność została określona w [%] jako stosunek ilości [mmol] otrzymanej aniliny do ilości [mmol] przereagowanego NB.

Na podstawie tych rezultatów zdecydowano, że optymalnym stosunkiem H₂O:NB do prowadzenia redukcji jest stosunek molowy równy 1 (czyli 0,7 ml wody) i w takich warunkach przeprowadzono badania aktywności katalitycznej innych kompleksów PdCl₂(X_nPy)₂ w redukcji NB do AN za pomocą CO/H₂O, a uzyskane wyniki przedstawiono w Tabeli 19. Pozostałe warunki reakcji były takie same jak dla reakcji, których wyniki zestawiono w Tabeli 18.

Tabela 19. Konwersja (K_{NB}), wydajność (W_{AN} , W_{FKE}), selektywność (S_{AN}) redukcji nitrobenzenu za pomocą mieszaniny CO/H₂O w obecności kompleksów PdCl₂(X_nPy)₂ oraz częstotliwość cykli katalitycznych (TOF).^a

L.p.	Kompleks	Symbol	K _{NB} [%]	W _{AN} [%]	W _{FKE} [%]	S _{AN} ^b [%]	TOF ^c
1.	PdCl ₂ (2,6-Me ₂ Py) ₂	V	11	9	<1	82	66
2.	PdCl ₂ (2,4-Me ₂ Py) ₂	VI	16	14	1	88	103
3.	PdCl ₂ (3,5-Me ₂ Py) ₂	VII	25	24	<1	96	176
4.	PdCl ₂ (4-MePy) ₂	IV	36	34	2	94	249
5.	PdCl ₂ (2-MePy) ₂	II	23	21	<1	91	154
6.	PdCl ₂ (3-MePy) ₂	III	44	41	1	93	300
7.	PdCl ₂ Py ₂	I	50	47	2	94	344
8.	PdCl ₂ (3-ClPy) ₂	IX	65	62	<1	94	454
9.	PdCl ₂ (2-ClPy) ₂	VIII	83	73	7	88	535
10.	PdCl ₂ (3,5-Cl ₂ Py) ₂	XII	87	81	6	93	593

^a Warunki reakcji: PdCl₂(X_nPy)₂/Fe/I₂/X_nPy = 0,056/2,68/0,12/6,2 mmol; 40 mmol NB; 20 ml etanolu; 0,7 ml H₂O; 180°C; 4MPa CO; 60 min. Py = pirydyna (X = -CH₃, -Cl; n = 0-2); NB = nitrobenzen; AN = anilina; FKE = N-fenylokarbaminian etylu. ^b Selektywność została określona jako stosunek liczby moli otrzymanej aniliny do liczby moli przereagowanego NB [%]. ^c Częstotliwość cykli katalitycznych zdefiniowana [mmol AN × (mmol Pd)⁻¹ × h⁻¹].

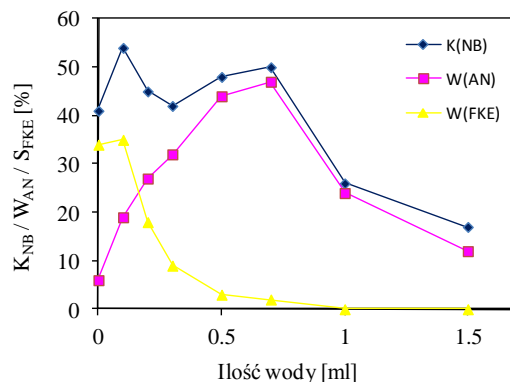
Zamieszczone wyniki wskazują, że wraz ze spadkiem zasadowości pochodnych pirydyny stosowanych w kompleksach $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ rośnie konwersja nitrobenzenu i wydajność aniliny. Najwyższą konwersję NB i wydajność aniliny otrzymano dla kompleksów PdCl_2 z chloropochodnymi pirydyny: 3,5-dichloropirydyną oraz 2-chloropirydyną. Najniższą konwersję i wydajność otrzymano przy zastosowaniu kompleksu zawierającego najbardziej zasadowy ligand, czyli 2,6-dimetylopirydynę. Kompleksy zawierające pochodne pirydyny z podstawnikami w pozycji *orto* wykazują mniejszą aktywność niż to by wynikało z zasadowości zastosowanych pochodnych pirydyny. Wpływ podstawników w pozycji *orto* na obniżenie konwersji oraz wydajności jest widoczny dla $\text{PdCl}_2(2\text{-MePy})_2$, gdyż stopień przereagowania oraz wydajność są niższe niż dla kompleksu z bardziej zasadową 4-MePy. Ponadto, dla kompleksów z zawadą steryczną zaobserwowano niższą selektywność procesu w porównaniu do pozostałych kompleksów (zawierających 3- X_nPy i 4- X_nPy), dla których selektywność redukcji NB do AN utrzymuje się na poziomie 93 – 96%.

Dyskusja wyników

Opisane w Rozdziale II.9.1 karbonylowanie nitrobenzenu w warunkach bezwodnych prowadzi do uzyskania N-fenylokarbaminianu etylu, zgodnie z równaniem 12. Wprowadzenie nawet nieznacznej ilości wody do środowiska reakcji powoduje, że równolegle zaczyna przebiegać redukcja nitrobenzenu za pomocą mieszaniny $\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$ do aniliny, jako produktu głównego (równanie 20). Postanowiono określić optymalny stosunek $\text{H}_2\text{O}:\text{NB}$ dla $\text{PdCl}_2(\text{Py})_2$, aby uzyskać możliwie najwyższą selektywność katalizatora względem AN. Wpływ ilości wody na przebieg karbonylowania nitrobenzenu (konwersję NB oraz wydajność FKE i AN) przedstawiono na Wykresie 14: (i) dodatek niewielkiej ilości wody powoduje wzrost zarówno konwersji nitrobenzenu jak i wydajności obydwu produktów, (ii) w obecności coraz większej ilości wody następuje dalszy wzrost wydajności AN przy równoczesnym obniżeniu konwersji NB oraz wydajności FKE, w wyniku blokowania reakcji opisanej równaniem 12, (iii) dodawanie jeszcze większej ilości wody powoduje dalszy spadek wydajności FKE przy równoczesnym wzroście wydajności aniliny oraz wzroście konwersji NB. Najwyższe wartości konwersji NB oraz wydajności AN, zaobserwowano w reakcji biegnącej z dodatkiem 0,7 ml wody czyli dla stosunku nitrobenzenu do wody 1:1. Dla tego układu przeprowadzono szereg reakcji redukcji NB mieszaniną $\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$ w obecności kompleksów palladu(II) z pochodnymi pirydyny o różnej zasadowości oraz o różnych zawadach

przestrzennych, w celu zbadania wpływu struktury oraz właściwości elektronowych ligandów $X_n\text{Py}$ na początkowy etap karbonylowania NB (redukcja do aniliny).

Wykres 14. Wpływ ilości wody na konwersję (K_{NB}), wydajność (W_{AN} i W_{FKE}) redukcji nitrobenzenu za pomocą $\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$.

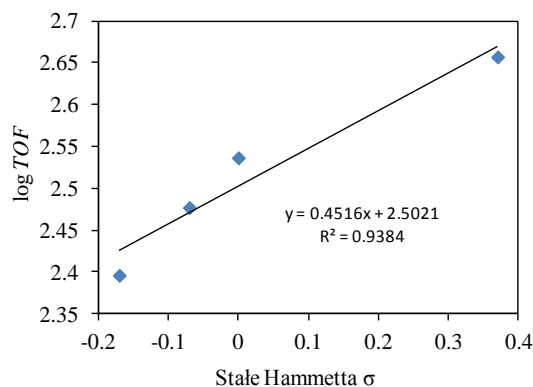


Z uzyskanych rezultatów wynika, że zarówno konwersja nitrobenzenu jak i wydajność aniliny rośnie wraz ze spadkiem zasadowości ligandów pirydynowych. Dla kompleksów z pochodnymi pirydyny nie zawierającymi podstawników w pozycji *orto* parametry K_{NB} oraz W_{AN} rosną w następującym szeregu:



Wpływ podstawników znajdujących się w pozycjach 3- i 4- w pierścieniu pirydyny na mechanizm redukcji NB do AN jest widoczny na Wykresie 15 przedstawiającym liniową zależność $\log TOF$ vs stałe Hammetta. Dodatnia wartość ρ wskazuje, że najwolniejszy etap redukcji NB za pomocą $\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$ jest przyspieszany przez obniżenie gęstości elektronowej w centrum reakcji – odwrotnie niż to było zaobserwowane podczas karbonylowania NB do N-fenylokarbaminianu etylu.

Wykres 15. Zależność $\log TOF$ vs stałe Hammetta dla redukcji NB do AN za pomocą $\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$ w obecności $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$.



Z badań prowadzonych wcześniej przez Karpińską i wsp.[115] wynika, że najwolniejszym etapem redukcji NB katalizowanej przez PdCl_2 jest przeniesienie elektronu od Pd do NB. Uzyskane w tej pracy rezultaty wskazują, że w obecności kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ inny etap zaczyna ograniczać szybkość całego procesu i etapowi temu sprzyja obniżenie gęstości elektronowej na atomie palladu. Biorąc pod uwagę wpływ zasadowości na

stopień konwersji NB podczas karbonylowania NB (Tabela 16) i podczas redukcji NB (Tabela 19), oraz na podstawie wartości parametrów ρ wyznaczonych z równania typu Hammetta (Wykresy 12 i 15), stwierdzono, że przeniesienie elektronu z atomu palladu do nitrobenzenu nie jest etapem determinującym szybkość procesu redukcji NB mieszaniną CO/H₂O.

Podsumowanie. Przeprowadzono wstępne pomiary mające na celu optymalizację zawartości wody dla procesu katalizowanego modelowym kompleksem PdCl₂(Py)₂ i odnotowano najwyższą konwersję NB oraz wydajność AN dla stosunku NB do H₂O 1:1. Następnie przeprowadzono pomiary parametrów redukcji NB do AN katalizowanej pozostałymi kompleksami PdCl₂(X_nPy)₂, w celu zbadania wpływu struktury oraz właściwości elektronowych ligandów X_nPy na przebieg tej reakcji. Aktywność kompleksów wzrasta wraz ze spadkiem zasadowości pochodnych pirydyny. Najwyższą wartością TOF = 593 mmol mmol⁻¹ h⁻¹ charakteryzuje się katalizator Pd(3,5-Cl₂Py)₂.

II.9.4. Karbonylowanie aniliny w obecności tlenu

Opisane powyżej badania prowadzą do wniosku, że redukcyjne karbonylowanie NB to w rzeczywistości utleniające karbonylowanie aniliny w obecności nitrobenzenu jako utleniacza (w trakcie procesu NB redukuje się do AN, która następnie ulega karbonylowaniu) a kompleksy PdCl₂(X_nPy)₂ są efektywnymi katalizatorami tego procesu. Postanowiono zbadać jak zamiana nitrobenzenu innym utleniaczem wpłynie na mechanizm karbonylowania aniliny i w tym celu przeprowadzono karbonylowanie aniliny do FKE w obecności tlenu cząsteczkowego.

Karbonylowanie AN za pomocą CO/O₂ prowadzono w warunkach ustalonych dla karbonylowania aniliny w obecności nitrobenzenu: 54 mmole AN, PdCl₂(X_nPy)₂/Fe/I₂/X_nPy = 0,056/2,68/0,12/6,2 mmol; 20 ml etanolu; 180°C; 0,6 MPa O₂, 4 MPa CO. Uzyskane wyniki zaprezentowano w Tabeli 20. Zarówno konwersja aniliny jak i wydajność FKE osiągają najwyższą wartość dla kompleksu zawierającego 2,4-dichloropirydynę. Najniższy stopień przereagowania aniliny i wydajność FKE otrzymano dla PdCl₂ z 4-metylopirydyną. Obserwacja taka prowadzi do wniosku, że konwersja AN oraz wydajność FKE wzrastają wraz z obniżaniem zasadowości ligandów X_nPy. Selektowność reakcji (54-65 %) jest niższa dla kompleksów zawierających ligandy podstawione w pozycji 3- i 4-, jednak wyniki uzyskane dla wszystkich kompleksów nie są zadowalające, ponieważ wydajność FKE jest w tych eksperymentach zawsze znacznie niższa niż konwersja aniliny a najwyższa selektowność

wynosi zaledwie 72%. Oznacza to, że w trakcie reakcji oprócz oczekiwanego produktu głównego (N-fenylokarbaminianu etylu) powstają produkty uboczne, które postanowiono zidentyfikować, oraz zoptymalizować warunki karbonylowania aniliny za pomocą CO/O₂ w celu osiągnięcia możliwie najwyższej wydajności reakcji i selektywności katalizatora.

Tabela 20. Konwersja (K_{AN}), wydajność (W_{FKE}) i selektywność (S_{FKE}) karbonylowania aniliny mieszaniną CO/O₂ w obecności kompleksów PdCl₂(X_nPy)₂ oraz częstotliwość cykli katalitycznych (TOF).^a

L.p.	Kompleks	Symbol	K_{AN} [%]	W_{FKE} [%]	S_{FKE}^b [%]	TOF ^c
1.	PdCl ₂ (2,6-Me ₂ Py) ₂	V	36	26	72	125
2.	PdCl ₂ (2,4-Me ₂ Py) ₂	VI	40	28	70	135
3.	PdCl ₂ (4-MePy) ₂	IV	34	22	65	106
4.	PdCl ₂ (2-MePy) ₂	II	44	30	68	145
5.	PdCl ₂ (3-MePy) ₂	III	37	24	65	116
6.	PdCl ₂ Py ₂	I	50	27	54	130
7.	PdCl ₂ (3-ClPy) ₂	IX	55	31	56	150
9.	PdCl ₂ (2-ClPy) ₂	VIII	56	39	70	188
10.	PdCl ₂ (2,6-Cl ₂ Py) ₂	X	51	36	71	174
11.	PdCl ₂ (2,4-Cl ₂ Py) ₂	XI	60	41	68	196
12.	PdCl ₂ (3,5-Cl ₂ Py) ₂	XII	57	31	54	150

^a Warunki reakcji: PdCl₂(X_nPy)₂/Fe/I₂/X_nPy = 0,056/2,68/0,12/6,2 mmol; 54 mmole AN; 20 ml etanolu; 180°C; 3,8 MPa CO; 0,6 MPa O₂; 120 min. Py = pirydyna (X = -CH₃, -Cl; n = 0-2); AN = anilina; FKE = N-fenylokarbaminian etylu. ^b Selektywność została określona jako stosunek liczby moli otrzymanego FKE do liczby moli przereagowanej AN [%]. ^c Częstotliwość cykli katalitycznych zdefiniowana [(mmol FKE)/(mmol Pd)⁻¹h⁻¹].

II.9.4.1. Produkty uboczne karbonylowania aniliny za pomocą CO/O₂

W mieszaninie poreakcyjnej uzyskanej w wyniku karbonylowania aniliny za pomocą CO/O₂ w obecności kompleksów PdCl₂(X_nPy)₂ znajdowała się faza ciekła oraz stała. Analizę fazy ciekłej prowadzono przy użyciu chromatografu gazowego sprzężonego ze spektrometrem masowym (GC-MS). Oprócz N-fenylokarbaminianu etylu (produkt główny) zostały wykryte następujące produkty: N-etyloanilina (wydajność 10 – 15 %) oraz 2-metylochinolina (wydajność 5 – 10%). Fazę stałą oddzielono od fazy ciekłej poprzez odwirowywanie (20000 rpm przez 15 minut). Uzyskany czarny, drobnoziarnisty osad, kilkakrotnie przemywano i poddawano następującym analizom: elementarnej, IR, UV-Vis oraz ¹H NMR, w wyniku których zidentyfikowano polianilinę (wydajność 10 – 20 %). Analiza elementarna %(eksp./obl.): C (79,82/78,26), H (5,48/ 6,52), N (15,06/15,22), IR: 3419 cm⁻¹, 1448 cm⁻¹, 1398 cm⁻¹, 1261 cm⁻¹, 1091 cm⁻¹ – są to pasma charakterystyczne dla łańcucha polimeru, jakim jest polianilina [277,278], UV-Vis: pasmo ($\lambda_{maks.}$ = 286 nm)

odpowiadające wzbudzeniu $\pi \rightarrow \pi^*$ (nie zaobserwowano pasm odpowiadającego wzbudzeniu $n \rightarrow \pi^*$, ponieważ uzyskana polianilina występuje całkowicie w formie zredukowanej [277]), $^1\text{H NMR}$: multiplet w zakresie 6,5 - 7,5 ppm, zgodny z danymi literaturowymi [279,280].

II.9.4.2. Wyniki badań dotyczących optymalizacji warunków procesu

Reakcje karbonylowania aniliny za pomocą CO/O_2 prowadzono w warunkach ustalonych dla karbonylowania aniliny w obecności NB jako utleniacza w celu porównania aktywności katalizatorów w obydwu procesach. Z powodu niskiej selektywności wszystkich zastosowanych kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$, postanowiono zbadać wpływ poszczególnych parametrów: składników układu katalitycznego, czasu prowadzenia reakcji, temperatury na wydajność AN i selektywność katalizatora względem FKE.

Wpływ składników układu katalitycznego na przebieg reakcji karbonylowania aniliny

W celu określenia wpływu poszczególnych składników układu katalitycznego $\text{PdCl}_2/\text{Fe}/\text{I}_2$ na ilość powstających produktów głównych przeprowadzono szereg reakcji wobec $\text{PdCl}_2/\text{I}_2/\text{Fe}$ o różnym składzie ilościowym. Z danych zaprezentowanych w Tabeli 21 wynika, że zastosowanie katalizatora w postaci PdCl_2 (0,056 mmola) bez dodatku Fe i I_2 w reakcji karbonylowania aniliny (pozycja 1 w Tabeli 21) prowadzi do otrzymania stosunkowo wysokiej konwersji AN (61%), ale w porównaniu do pozostałych reakcji uzyskiwana jest niska selektywność i wydajność FKE. W kolejnych reakcjach (pozycje 2-4 w Tabeli 21) zastosowano oprócz PdCl_2 różne ilości jodu (od 0 do 0,39 mmola). Dodatek jodu do PdCl_2 powoduje początkowo wzrost konwersji aniliny i wzrost wartości TOF, jednak dalsze zwiększanie ilości I_2 obniża konwersję aniliny oraz negatywnie wpływa na wydajność i selektywność otrzymywanego FKE. Najwyższą konwersję aniliny zmierzono w obecności 0,4 mmola jodu. Dla tej reakcji otrzymano również najwyższe wartości TOF.

Zbadano także wpływ żelaza na przebieg reakcji karbonylowania aniliny (pozycje 5-8 w Tabeli 21): obecność żelaza nie wpływa znacząco na wartość konwersji aniliny, ale wykazuje wyraźny wpływ na wydajność i selektywność powstającego FKE. Zwiększenie ilości dodawanego żelaza w przedziale od 0 do 1,2 mmola powoduje wzrost selektywności do 61% (dla 1,2 mmola), jednak dalszemu zwiększaniu ilości żelaza towarzyszy spadek selektywności i wydajności reakcji.

Niespodziewana jest obserwacja, że dwukrotne zwiększenie ilości chlorku palladu powoduje drastyczny spadek zarówno konwersji AN jak i wydajności FKE w przeliczeniu na jeden mmol katalizatora (pozycja 9 w Tabeli 21).

Tabela 21. Konwersja (K_{AN}), wydajność (W_{FKE}), selektywność (S_{FKE}) karbonylowania aniliny mieszaniną CO/O₂ w obecności PdCl₂ oraz częstotliwość cykli katalitycznych (TOF_{AN}, TOF_{FKE}) w zależności od składu układu katalitycznego.^a

L.p.	Fe [mmol]	I ₂ [mmol]	K _{AN} [%]	W _{FKE} [%]	S _{FKE} ^b [%]	TOF _{AN} ^c	TOF _{FKE} ^d
1.	0	0	61	13	21	295	62
2.	0	0,04	72	33	46	348	161
3.	0	0,12	56	26	47	268	125
4.	0	0,39	37	9	25	179	45
5.	0,5	0,12	61	30	49	295	143
6.	1,2	0,12	57	35	61	277	170
7.	2,0	0,12	57	30	52	277	145
8.	2,7	0,12	59	30	51	285	145
9. ^e	2,7	0,12	54	26	48	87	42

^a Warunki reakcji: 0,056 mmol PdCl₂; 54 mmol AN; 20 ml etanolu; 180°C; 120 min, 3,6 MPa CO, 0,6 MPa O₂. AN = anilina; FKE = N-fenylokarbaminian etylu. ^b Selektywność FKE wyrażona jako mmol FKE × (mmol przereagowanej AN)⁻¹. ^c Częstotliwość cykli katalitycznych zdefiniowana jako [(mmol AN)(mmol Pd)⁻¹h⁻¹]. ^d Częstotliwość cykli katalitycznych zdefiniowana jako [(mmol FKE)(mmol Pd)⁻¹h⁻¹]. ^e Użyto 0,168 mmola PdCl₂.

Wpływ czasu na przebieg reakcji karbonylowania

Z danych zamieszczonych w Tabeli 21 wynika, że pomimo zmiany ilości składników kokatalizatora, uzyskane wartości selektywności nadal nie są zadowalające. Zbadano zatem wpływ czasu prowadzenia reakcji na stopień konwersji, wydajność, selektywność oraz TOF dla reakcji karbonylowania aniliny pomocą CO/O₂ w obecności PdCl₂. Wyniki przedstawiono w Tabeli 22. Wydłużenie czasu prowadzenia reakcji karbonylowania nie wpływa znacząco na wartość stopnia konwersji aniliny, sześciokrotne wydłużenie czasu reakcji (do 360 minut) powoduje względnie niewielki wzrost stopnia konwersji z 54 do 63%. Wzrostowi temu towarzyszy spadek wydajności otrzymywanego karbaminianu oraz selektywności reakcji. Po 60 minutach wydajność FKE wynosi 33%, a selektywność 62%, podczas gdy sześciokrotne wydłużenie czasu powoduje zmniejszenie wydajności reakcji do 26% oraz selektywności do 41%.

Tabela 22. Konwersja (K_{AN}), wydajność (W_{FKE}), selektywność (S_{FKE}) karbonylowania aniliny mieszaniną CO/O₂ w obecności PdCl₂ oraz częstotliwość cykli katalitycznych (TOF_{AN}, TOF_{FKE}) w zależności od czasu prowadzenia procesu.^a

L.p.	Czas [min]	K_{AN} [%]	W_{FKE} [%]	S_{FKE}^{ib} [%]	TOF _{AN} ^c	TOF _{FKE} ^c
1.	60	54	33	62	518	321
2.	120	59	30	51	285	145
3.	240	63	30	48	152	71
4.	360	63	26	41	101	42

^a Warunki reakcji: PdCl₂/Fe/I₂ = 0,056/2,68/0,12 mmol; 54 mmol AN; 20 ml etanolu; 180°C, 3,6 MPa CO, 0,6 MPa O₂. AN = anilina; FKE = N-fenylokarbaminian etylu. ^b Selektywność została zdefiniowana w przypisie do Tabeli 21. ^c Częstotliwość cykli katalitycznych zdefiniowano w przypisie do Tabeli 21.

Wpływ temperatury na przebieg reakcji karbonylowania

Następnym etapem było zbadanie wpływu temperatury na przebieg reakcji karbonylowania aniliny za pomocą mieszaniny CO/O₂. Reakcje przeprowadzono w temperaturach od 100°C do 180°C, dodając wszystkie składniki katalizatora w stałych ilościach: 0,056 mmola PdCl₂, 2,7 mmola Fe, 0,12 mmola I₂. Każdy proces prowadzono przez 60 minut, po tym czasie reakcję przerywano.

Tabela 23. Konwersja (K_{AN}), wydajność (W_{FKE}), selektywność (S_{FKE}) karbonylowania aniliny mieszaniną CO/O₂ w obecności PdCl₂ oraz częstotliwość cykli katalitycznych (TOF_{AN}, TOF_{FKE}) w zależności od temperatury.^a

L.p.	Temp. [°C]	K_{AN} [%]	W_{FKE} [%]	S_{FKE} [%]	TOF _{AN} ^c	TOF _{FKE} ^c
1. ^d	100	52	30	56	251	145
2. ^d	120	56	30	53	270	145
3. ^d	140	57	30	50	275	145
4.	160	57	29	51	275	140
5.	180	59	30	51	285	145

^a Warunki reakcji: PdCl₂/Fe/I₂ = 0,056/2,68/0,12 mmol; 54 mmol AN; 20 ml etanolu; 120 min, 3,6 MPa CO, 0,6 MPa O₂. AN = anilina; FKE = N-fenylokarbaminian etylu. Temp. = temperatura. ^b Selektywność została zdefiniowana w przypisie do Tabeli 21. ^c Częstotliwość cykli katalitycznych zdefiniowano w przypisie do Tabeli 21. ^d Czas prowadzenia reakcji = 120 min + 60 min po wypuszczeniu CO i O₂ w celu rozłożenia N,N'-difenylomocznika..

Z danych literaturowych oraz naszych badań wynika, że głównym produktem reakcji karbonylowania aniliny prowadzonej w temperaturze poniżej 150°C są moczniki bądź ich pochodne, podczas gdy karbaminiany powstają w wyższych temperaturach w wyniku reakcji mocznika (bądź jego pochodnych) z etanolem. Dlatego, w celu rozłożenia N,N'-difenylomocznika, uzyskanego w reakcji karbonylowania aniliny za pomocą CO/O₂, do

N-fenylokarbaminianu etylu mieszaninę poreakcyjną otrzymaną w 100°C, 120°C i 140°C dodatkowo ogrzewano w 180°C przez 1h (po wcześniejszym wypuszczeniu CO i O₂). Zamieszczone w Tabeli 23 dane wskazują na to, że wzrost temperatury od 100 do 180 °C nie wpływa na wydajność N-fenylokarbaminianu etylu. Ilość FKE pozostaje na stałym poziomie 30%. Wraz ze wzrostem temperatury obserwowany jest jednak wzrost konwersji aniliny oraz spadek selektywności reakcji. Najwyższą wartość konwersji aniliny 59% uzyskano w temperaturze 180°C.

Wnioski z badań dotyczących optymalizacji oraz identyfikacja produktów gazowych

Zarówno zmiana stosunku molowego składników układu katalitycznego (Tabela 21) jak i wydłużenie czasu reakcji (Tabela 22) oraz podwyższenie temperatury (Tabela 23) nie powodują wzrostu wydajności N-fenylokarbaminianu etylu w reakcji karbonylowania aniliny za pomocą CO/O₂. Zadziwiający jest także brak wpływu stężenia katalizatora na wydajność karbaminianu (pozycja 9 w Tabeli 21). Te obserwacje prowadzą do wniosku, że proces karbonylowania AN do FKE jest po krótkim czasie hamowany. Na podstawie danych uzyskanych z analizy (GC-MS) fazy ciekłej wiadomo, że część nieprzereagowanej aniliny cały czas znajduje się w mieszaninie poreakcyjnej, czyli przyczyną zahamowania reakcji karbonylowania na pewno nie jest brak aniliny. Postawiono zatem tezę, że któryś z pozostałych substratów (O₂ bądź CO) ulega niepożądanym procesom ubocznym i jest szybko eliminowany z układu a brak tlenku węgla(II) lub tlenu hamuje (zatrzymuje) powstawanie karbaminianu. Nie wykryto jednak żadnych produktów (poza FKE) zawierających tlen bądź tlenek węgla(II) ani w mieszaninie poreakcyjnej ani w osadzie. Postanowiono zatem zbadać skład fazy gazowej otrzymanej w wyniku procesu karbonylowania AN za pomocą CO/O₂. Za pomocą metody Wardena stwierdzono, że w gazowej mieszaninie poreakcyjnej występuje CO₂. Podczas karbonylowania AN do FKE w obecności CO/O₂ dwutlenek węgla mógł powstawać albo w wyniku konwersji tlenku węgla(II) wodą, która powstaje jako produkt uboczny zgodnie z równaniem 25, albo w wyniku reakcji tlenku węgla(II) z tlenem molekularnym. W celu wykluczenia reakcji tlenku węgla(II) z wodą, 2 ml wody, 20 ml etanolu, 4 MPa CO, 0,056 mmola PdCl₂, 0,12 mmola I₂, 2,68 mmola Fe, ogrzewano w 180 °C przez 120 minut w autoklawie. Analiza gazowych produktów tej reakcji nie wykazała obecności CO₂. Zatem jedynym utleniaczem dla CO w warunkach prowadzenia procesu karbonylowania AN jest tlen molekularny, a na podstawie

ilości powstającego CO₂ można obliczyć stopień konwersji O₂ zużytego w niepożądaną reakcję z CO.¹⁵

Wpływ składników układu katalitycznego na ilość powstającego CO₂

Ponieważ dwutlenek węgla jest niepożądanym produktem reakcji (jego powstawaniu towarzyszy ubytek CO i O₂), postanowiono zbadać wpływ poszczególnych składników katalizatora oraz wpływ rozpuszczalnika na ilość powstającego CO₂. Wyniki przedstawione w Tabeli 24 prowadzą do wniosku, że utlenianie CO zachodzi nawet w obecności samego PdCl₂, a poszczególne składniki układu katalitycznego wpływają na jej wydajność. Najniższy stopień przereagowania O₂ do CO₂ (najmniejszą ilość powstającego CO₂) zaobserwowano w obecności PdCl₂ i aniliny, będącej substratem w reakcji karbonylowania (pozycja 2 w Tabeli 24,).

Zaobserwowano, że dodatek jodu, żelaza lub pirydyny powoduje wyraźne zwiększenie ilości powstającego CO₂. Zarówno dodatek samego jodu, jak i jodu wraz z żelazem powoduje, że ok. 50% tlenu obecnego w reaktorze reaguje do CO₂ (pozycje 4 i 5 w Tabeli 24). Podczas zastosowania kompleksu PdCl₂Py₂ jako katalizatora i dodaniu 0,5 ml pirydyny zauważono, że 36% O₂ reaguje z CO (w reakcji nie zastosowano innych składników kokatalizatora).

Tabela 24. Konwersja (K_{AN}, K_{O₂}), wydajność (W_{FKE}, W_{DFM}), selektywność (S_{FKE}) karbonylowania aniliny mieszaniną CO/O₂ w obecności PdCl₂ oraz częstotliwość cykli katalitycznych (TOF_{AN}, TOF_{FKE}) w zależności od składników katalizatora oraz rozpuszczalnika.^a

L.p.	Fe	I ₂	Py	AN	K _{AN}	W _{FKE}	W _{DFM}	S _{FKE} ^b	K _{O₂} ^c	TOF _{AN} ^d	TOF _{FKE} ^d
	[mmol]	[mmol]	[ml]	[ml]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]		
1.	0	0	0	0	0	0	0	0	18	0	0
2. ^e	0	0	0	5	52	13	0	22	8	500	125
3.	0	0	0	5	61	13	0	21	13	295	62
4.	0	0,12	0	5	56	26	0	47	51	268	125
5. ^f	2,7	0,12	0	5	54	0	30	55	47	285	143 ^g
6. ^h	0	0	0,5	0	0	0	0	0	36	0	0

^a Warunki reakcji: 0,056 mmola PdCl₂, 0,6 MPa O₂, 36 MPa CO, 120 min, 180°C, 20 ml etanolu. Py = pirydyna, AN = anilina, FKE = N-fenylokarbaminian etylu. ^b Selektywność została zdefiniowana w przypisie do Tabeli 21.

^c Konwersję O₂ obliczono na podstawie zawartości CO₂ w poreakcyjnej mieszaninie gazów (patrz Rozdział II.3.6) i wartości przedstawione w tej Tabeli dotyczą jedynie niepożądaną konwersji tlenu do CO₂ (nie uwzględniono ilości O₂, który uczestniczy w pożądaną reakcji z aniliną). ^d Częstotliwość cykli katalitycznych zdefiniowano w przypisie do Tabeli 21. ^e Czas reakcji = 60 min. ^f Rozpuszczalnikiem był toluen (20 ml). ^g TOF liczony dla N,N'-difenylo mocznika. ^h Katalizatorem był kompleks PdCl₂(Py)₂.

¹⁵ Wartości stopni konwersji tlenu przedstawione w Tabeli 24 i 25 dotyczą jedynie niepożądaną konwersji tlenu do CO₂ (nie uwzględniono ilości O₂, który uczestniczy w pożądaną reakcji z aniliną).

Wpływ temperatury na ilość powstającego CO₂

W trakcie karbonylowania aniliny mieszaniną CO/O₂ prowadzonej w temperaturze 180°C zawsze powstaje CO₂, bez względu na skład układu katalitycznego, dlatego postanowiono zbadać wpływ temperatury na ilość powstającego CO₂ (stopień przereagowania O₂ do CO₂) wobec PdCl₂ jako katalizatora. Z Tabeli 25 wynika, że w niskich temperaturach w obecności samego PdCl₂ bez dodatku kokatalizatora, nie zachodzi ani reakcja karbonylowania aniliny ani reakcja utleniania CO do CO₂. Podwyższenie temperatury do 140°C (pozycja 2 w Tabeli 25) powoduje, że anilina zaczyna reagować, ale selektywność tego procesu jest niska i sięga ok. 3%. Wraz z dalszym podwyższaniem temperatury wzrasta stopień przereagowania aniliny oraz wydajność otrzymywanego FKE. Obecność CO₂ została stwierdzona dopiero w temperaturze 160°C i 180°C.

Tabela 25. Konwersja (K_{AN}, K_{O₂}), wydajność (W_{FKE}, W_{DFM}), selektywność (S_{FKE}) karbonylowania aniliny mieszaniną CO/O₂ w obecności PdCl₂ oraz częstotliwość cykli katalitycznych (TOF_{AN}, TOF_{FKE}) w zależności od temperatury.^a

L.p.	Temp. [°C]	K _{AN} [%]	W _{FKE} [%]	W _{DFM} [%]	S _{FKE} ^b [%]	K _{O₂} ^c [%]	TOF _{AN} ^d	TOF _{FKE} ^d
1.	100	0	0	0	0	0	0	0
2.	140	11	1	3	3	0	107	4
3.	160	30	2	5	6	4	286	18
4.	180	52	13	0	22	8	500	125

^a Warunki reakcji: 0,056 mmol PdCl₂; 54 mmol AN; 20 ml etanolu; 60 min, 3,6 MPa CO, 0,6 MPa O₂. AN = anilina; FKE = N-fenylokarbaminian etylu. Temp. = temperatura. ^b Selektywność została zdefiniowana w przypisie do Tabeli 21. ^c Sposób obliczania konwersji O₂ zamieszczono w przypisie do Tabeli 24. ^d Częstotliwość cykli katalitycznych zdefiniowano w przypisie do Tabeli 21.

Wpływ ilości dodanej pirydyny na przebieg reakcji karbonylowania aniliny

Określono wpływ pirydyny na konwersję aniliny, wydajność N,N'-difenylo-mocznika oraz selektywność procesu karbonylowania aniliny mieszaniną CO/O₂. Eksperymenty prowadzono w obecności PdCl₂ bądź PdCl₂(Py)₂ jako katalizatora, dla zoptymalizowanych ilości żelaza (1,2 mmole) i jodu (0,4 mmola), przez 60 minut, w temperaturze 100°C. Dodatek pirydyny do środowiska reakcji, w którym znajduje się PdCl₂, powoduje wzrost konwersji aniliny oraz wydajności DFM ale jednocześnie zostaje obniżona selektywność katalizatora w porównaniu do rezultatów uzyskanych dla reakcji prowadzonej w obecności PdCl₂ bez dodatku pirydyny (pozycje 1 i 2 w Tabeli 26). Gdy zastosowano kompleks PdCl₂(Py)₂ jako katalizator (pozycja 3 w Tabeli 26), wszystkie trzy parametry (konwersja AN, wydajność DFM i selektywność) zwiększyły się, a wprowadzenie 0,5 ml pirydyny do środowiska reakcji

spowodowało dodatkowy ich wzrost. Gdy zamiast pirydyny wprowadzono jej pochodne: 2-ClPy oraz 2,4-Cl₂Py, zgodnie z oczekiwaniami odnotowano jeszcze większy wzrost wartości konwersji i wydajności w porównaniu do PdCl₂(Py)₂.

Wydłużenie czasu prowadzenia procesu w obecności PdCl₂(Py)₂ i 0,5ml pirydyny do 120 minut powoduje znaczny wzrost konwersji aniliny do 83% oraz wzrost wydajności otrzymywanego N,N'-difenyloczynnika – 74%, ale niekorzystnym zjawiskiem jest znaczne obniżenie selektywności katalizatora (pozycja 5 w Tabeli 26).

Tabela 26. Konwersja (K_{AN}), wydajność (W_{DFM}), selektywność (S_{DFM}) karbonylowania aniliny mieszaniną CO/O₂ oraz częstotliwość cykli katalitycznych (TOF_{AN}, TOF_{FKE}) w zależności od ilości pirydyny.^a

L.p.	Katalizator	Py [ml]	K_{AN} [%]	W_{DFM} [%]	S_{DFM}^b [%]	TOF _{AN} ^c	TOF _{DFM} ^c
1.	PdCl ₂	0	39	37	95	375	357
2.	PdCl ₂	0,5	52	44	86	500	429
3.	PdCl ₂ (Py) ₂	0	59	56	94	571	536
4.	PdCl ₂ (Py) ₂	0,5	65	63	97	627	608
5. ^d	PdCl ₂ (Py) ₂	0,5	83	74	89	201	178
6.	PdCl ₂ (2-ClPy) ₂	0,5	76	71	93	733	685
7.	PdCl ₂ (2,4-Cl ₂ Py) ₂	0,5	78	75	96	752	723

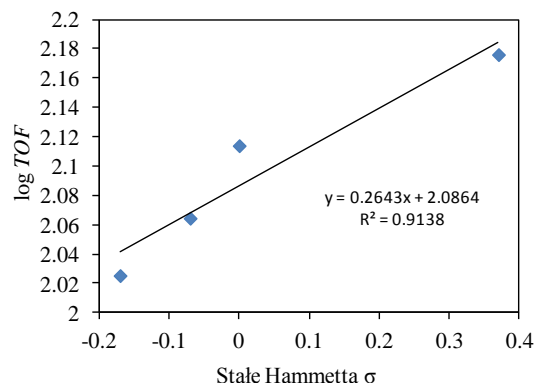
^a Warunki reakcji: PdCl₂ (lub PdCl₂(Py)₂)/Fe/I₂ = 0,056/1,2/0,04 mmol; 54 mmole AN, 20 ml etanolu, 100°C; 0,6 MPa O₂; 38 MPa CO; 60 min. Py = pirydyna; AN = anilina; DFM = N,N'-difenyloczynnik.^b Selektywność została zdefiniowana w przypisie do Tabeli 21. ^c Częstotliwość cykli katalitycznych zdefiniowana w przypisie do Tabeli 21, z tym, że w tej Tabeli 26 przedstawiono wartości TOF dla AN i DFM. ^d Czas reakcji = 120 min.

Dyskusja wyników

Kompleksy PdCl₂(X_nPy)₂ okazały się efektywnymi i selektywnymi katalizatorami karbonylowania AN/NB w obecności nitrobenzenu jako utleniacza, jednak postanowiono zbadać jak na aktywność tych związków wpłynie zmiana utleniacza. W tym celu NB zastąpiono tlenem cząsteczkowym, O₂. W obydwu procesach karbonylowania aniliny zaobserwowano zależności między strukturą oraz właściwościami elektronowymi ligandów X_nPy a aktywnością kompleksów PdCl₂(X_nPy)₂. Gdy utleniaczem jest NB to wraz ze wzrostem zasadowości ligandów X_nPy następuje wzrost wydajności FKE i konwersji AN, natomiast gdy utleniaczem był tlen molekularny, to tendencja jest odwrotna: wraz ze wzrostem zasadowości ligandów następuje spadek przereagowania AN i wydajności FKE. Gdy proces przebiega z użyciem NB jako utleniacza to można zauważyć niższe wydajności FKE dla kompleksów z ligandami 2-X_nPy niż to wynika z zasadowości tych ligandów, podczas gdy dla procesów z udziałem tlenu molekularnego aktywność tych samych

(posiadających zawadę steryczną) kompleksów nie jest obniżona. Korzystając z równania typu Hammetta, określono wpływ podstawników w ligandach $X_n\text{Py}$ na stopień konwersji AN i wydajność FKE. Uzyskano liniową zależność (przedstawioną na Wykresie 16), dla której $R^2 = 0,9138$ oraz $\rho = 0,2643$.

Wykres 16. Zależność $\log TOF$ vs stałe Hammetta dla karbonylowania AN za pomocą CO/O_2 w obecności $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$.



Dodatnia wartość parametru ρ jest przesłanką do twierdzenia, że najwolniejszy etap procesu karbonylowania AN za pomocą CO/O_2 jest przyspieszany przez obniżenie gęstości elektronowej w centrum reakcji (przeciwnie niż to było obserwowane w karbonylowaniu AN/NB). Takie wyniki wskazują, że zmiana utleniacza powoduje zmianę etapu determinującego szybkość procesu karbonylowania aniliny.

Kompleksy $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ wykazują różną selektywność w obydwu procesach: $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ są efektywnymi oraz selektywnymi katalizatorami karbonylowania AN w obecności NB, natomiast zastosowanie tlenu molekularnego jako utleniacza spowodowało wyraźny spadek aktywności a przede wszystkim selektywności kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ podczas karbonylowania AN. Niska selektywność katalizatora względem produktu głównego (FKE) oznacza, że w obecności tlenu powstają produkty uboczne, które postanowiono zidentyfikować.

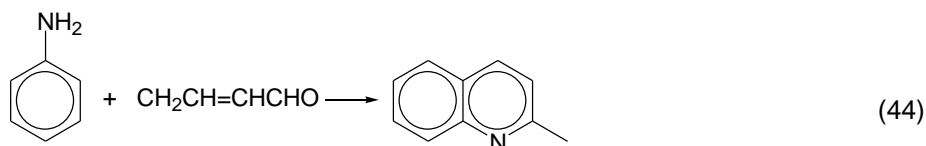
Reakcje uboczne w procesie karbonylowania mieszaniną CO/O_2

W wyniku analizy produktów ciekłych, stałych oraz gazowych uzyskanych w procesie karbonylowania AN za pomocą mieszaniny CO/O_2 wobec układu $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2/\text{Fe/I}_2/\text{X}_n\text{Py}$ zidentyfikowano następujące związki będące produktami ubocznymi: N-etyloanilina (wydajność 10 – 15 %), 2-metylochinolina (wydajność 5 – 10%), polianilina (10 – 20%), CO_2 ¹⁶. Wykrycie takich produktów ubocznych jest zgodne z danymi literaturowymi, z których wynika, że PdCl_2 zastosowany jako katalizator w reakcjach karbonylowania AN za pomocą CO/O_2 może charakteryzować się niższą selektywnością względem produktu

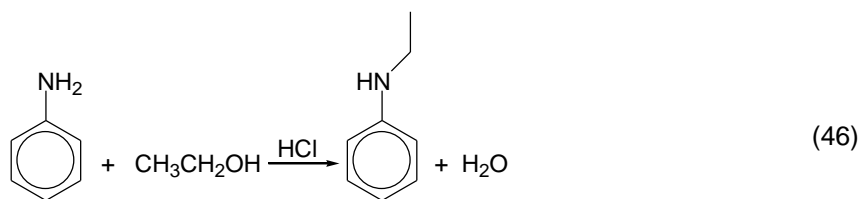
¹⁶ CO_2 zostało wykryte jako produkt uboczny reakcji prowadzonych w obecności PdCl_2 oraz $\text{PdCl}_2(\text{Py})_2$.

głównego w porównaniu z innymi solami np. CuCl_2 [17]. Poniżej opisano możliwe przyczyny powstawania wykrytych produktów ubocznych reakcji karbonylowania AN za pomocą CO/O_2 .

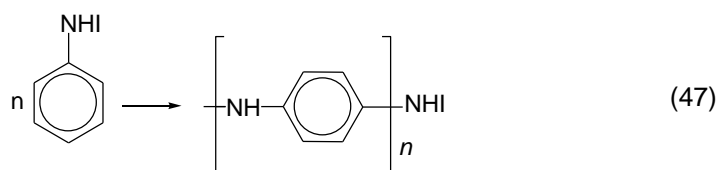
Obecność 2-metylochinoliny w mieszaninie poreakcyjnej uzyskanej w wyniku reakcji karbonylowania aniliny za pomocą CO/O_2 można tłumaczyć kondensacją aniliny z aldehydem krotonowym (równanie 48) [20]. W ten sposób wyjaśniono obecność śladowych ilości 2-metylochinoliny w mieszaninie poreakcyjnej uzyskanej, w trakcie wcześniejszych badań prowadzonych dla reakcji karbonylowania NB wobec PdCl_2 [114,115]. Aldehyd krotonowy tworzy się z dwóch cząsteczek aldehydu octowego (równanie 49), produktu utlenienia (odwodornienia) etanolu [170]. Powstawanie 2-metylochinoliny oraz aldehydu krotonowego opisano za pomocą równań 44 i 45.



Kolejną substancją wykrytą w mieszaninie poreakcyjnej uzyskanej w wyniku karbonylowania AN za pomocą CO/O_2 jest N-etyloanilina. Prawdopodobnie, w trakcie karbonylowania aniliny za pomocą CO/O_2 N-etyloanilina powstaje w wyniku reakcji (46), między HCl (obecnym w środowisku reakcji) a aniliną.



Polianilina może powstawać w wyniku różnych reakcji. Przykładowym procesem może być opisana w literaturze reakcja aktywowana przez I_2 , którą przedstawiono równaniem 47 [282].



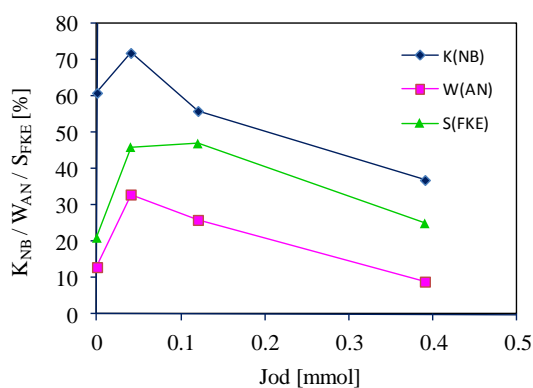
Jednym z produktów ubocznych powstających podczas reakcji karbonylowania aniliny mieszaniną CO/O₂ jest CO₂. Opisane wcześniej wyniki wskazują, że CO nie reaguje z wodą w obecności stosowanego w tej pracy katalizatora. Najprawdopodobniej powstawanie CO₂ w trakcie karbonylowania aniliny za pomocą CO/O₂ jest wynikiem innej przemiany. Istnieje wiele doniesień na temat utleniania CO za pomocą O₂ w obecności Pd(0) [161,180,283]. Stwierdzono, że pallad (0) rozdrobiony do wielkości nanocząstek jest wysoce aktywnym katalizatorem utlenienia CO do CO₂ za pomocą tlenu. W podobny sposób można wytłumaczyć powstawanie CO₂ podczas karbonylowania aniliny. W trakcie reakcji pallad(II) jest redukowany do palladu(0), który wytrąca się w postaci czerni palladowej. Na powierzchni wytrąconej czerni palladowej może przebiegać reakcja (48), utleniania CO do CO₂.



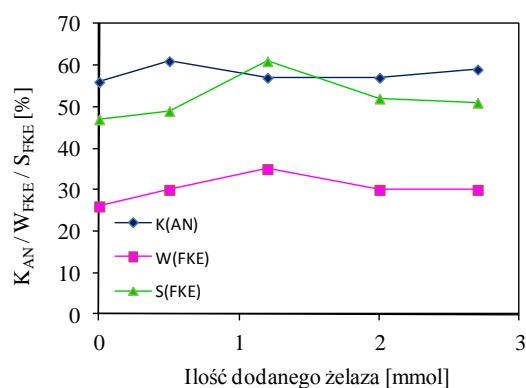
Wszystkie opisane powyżej produkty uboczne powstają w trakcie karbonylowania aniliny za pomocą mieszaniny CO/O₂, gdy reakcja jest prowadzona przez 120 minut, w temperaturze 180°C w obecności układu katalitycznego PdCl₂(X_nPy)₂ / Fe / I₂/ X_nPy = 0,056/2,68/0,12/6,2. Postanowiono zatem zoptymalizować warunki prowadzenia procesu w celu osiągnięcia możliwie najwyższej wydajności reakcji i selektywności katalizatora względem produktu głównego, którym w zależności od warunków reakcji jest N-fenylokarbaminian etylu, bądź N,N'-difenylocmocznik.

Wpływ poszczególnych parametrów na przebieg reakcji

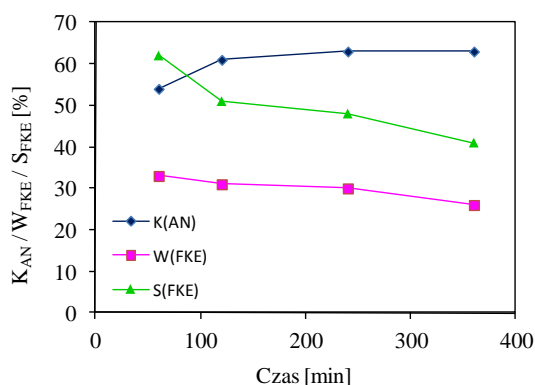
Wpływ poszczególnych parametrów na konwersję AN, wydajność FKE i selektywność katalizatora względem FKE przedstawiono na Wykresach 17-20.



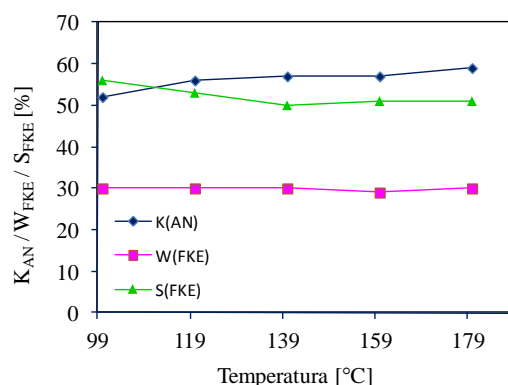
Wykres 17. Wpływ ilości jodu na konwersję (K), wydajność (W) oraz selektywność karbonylowania aniliny mieszaniną CO/O₂. Warunki reakcji opisane w przypisie do Tabeli 21.



Wykres 18. Wpływ ilości żelaza na konwersję (K), wydajność (W) oraz selektywność karbonylowania aniliny mieszaniną CO/O₂. Warunki reakcji opisane w przypisie do Tabeli 21.



Wykres 19. Wpływ czasu na konwersję (K), wydajność (W) oraz selektywność karbonylowania aniliny mieszaniną CO/O₂. Warunki reakcji opisane w przypisie do Tabeli 22.



Wykres 20. Wpływ temperatury na konwersję (K), wydajność (W) oraz selektywność karbonylowania aniliny mieszaniną CO/O₂. Warunki reakcji opisane w przypisie do Tabeli 23.

Na podstawie wyników umieszczonych w Tabeli 21 i na Wykresie 17 można stwierdzić, że zarówno dodatek zbyt małej jak i zbyt dużej ilości jodu negatywnie wpływa na wydajność otrzymywanego produktu głównego, jakim jest FKE. Całkowity brak jodu nie powoduje zahamowania konwersji aniliny, ale prowadzi do otrzymania FKE z niską wydajnością, która rośnie po dodaniu jodu. Można zatem wnioskować, że jod pełni funkcję promotora reakcji. W literaturze opisane są reakcja karbonylowania amin, które bez dodatku jodu nie zachodzą wcale lub zachodzą ze znikomą wydajnością [180,183]. Jod może również brać udział w reakcjach utleniania-redukcji z wprowadzanym do środowiska reakcji żelazem Fe(0), w wyniku czego powstają jony Fe²⁺ (rola jonów Fe²⁺ zostanie przedyskutowana w dalszej części rozdziału). Jednak obecność zbyt dużej ilości jodu, powoduje spadek konwersji aniliny oraz wydajności i selektywności otrzymanego produktu, co także jest zgodne z doniesieniami literaturowymi [170,183]. Obecność dużego nadmiaru jonów jodkowych w środowisku reakcji może sprzyjać tworzeniu trudnorozpuszczalnych soli amoniowych, w tym konkretnym przypadku soli aniliny, powodując zmniejszenie ilości wolnej aniliny [161,179]. Jod stanowi również źródło jonów I⁻, które są koordynowane do atomów palladu(II), zatem zbyt duża ilość I⁻ może powodować tzw. zatrucie katalizatora.

Żelazo, będące drugim składnikiem kokatalizatora, jest dodawane do środowiska reakcji w postaci pyłu. Dodatek żelaza odgrywa ważną rolę w cyklu katalitycznym, ponieważ jego obecność powoduje wzrost konwersji AN, wydajności FKE oraz selektywności katalizatora. Z wcześniejszych badań prowadzonych w Pracowni Fizykochemicznych Podstaw Technnologii Chemicznej wynika, że żelazo jest utleniaczem dla powstającego w trakcie reakcji karbonylowania, palladu(0) do palladu(II) [225,283] i od ilości dodanego

żelaza zależy efektywność tego procesu [283]. Inną ważną reakcją żelaza metalicznego jest reakcja z jodem do FeI_2 .

Na podstawie uzyskanych wyników przedstawionych w Tabeli 21 oraz na Wykresie 18 zauważono, że wprowadzenie zbyt dużych ilości żelaza wpływa niekorzystnie na wydajność FKE i selektywność katalizatora. Zapewne żelazo reaguje nie tylko z jodem ale również z CO tworząc karbonylek $\text{Fe}(\text{CO})_5$ oraz z O_2 tworząc tlenki żelaza. Z danych literaturowych wynika [283], że obydwie reakcje żelaza przebiegają łatwo. Reakcja z tlenem molekularnym może prowadzić do zmniejszenia ilości utleniacza w układzie, co obniża wydajność otrzymywanego karbaminianu.

Niekorzystny wpływ zwiększającego się stężenia katalizatora (PdCl_2) na wydajność FKE i selektywność katalizatora jest najprawdopodobniej spowodowany tym, że wprowadzenie większej ilości PdCl_2 do środowiska reakcji sprzyja utlenianiu CO do CO_2 , w wyniku czego zmniejsza się ilość O_2 oraz CO – substratów dla karbonylowania aniliny.

Na podstawie otrzymanych wyników zauważono, że nadmiar każdego ze składników kokatalizatora wpływa negatywnie na wydajność otrzymywanego produktu głównego. Stwierdzono, że PdCl_2 wykazuje najwyższą selektywność w reakcjach karbonylowania aniliny za pomocą CO/ O_2 dla składu układu katalitycznego $\text{PdCl}_2:\text{Fe}:\text{I}_2 = 0,056:1,2:0,04$. Dla takich właśnie, optymalnych ilości składników układu $\text{PdCl}_2:\text{Fe}:\text{I}_2$ zbadano wpływ dodatku pirydyny do środowiska reakcji. Z danych przedstawionych w Tabeli 26 wynika, że dodatek pirydyny, w postaci wolnej lub w postaci kompleksu $\text{PdCl}_2(\text{Py})_2$, powoduje znaczny wzrost konwersji aniliny oraz wydajności produktu głównego. Zatem pirydyna jest bardzo ważnym składnikiem układu katalitycznego, pozwalającym na uzyskanie wysokich konwersji AN oraz wysokich selektywności katalizatora. Prawdopodobna rola pirydyny polega na kompleksowaniu palladu(0), i utrzymywaniu go w roztworze oraz zapobieganiu formowaniu się agregatów i wytrącaniu nieaktywnej czerni palladowej.

W odniesieniu do badań wpływu czasu oraz temperatury na przebieg reakcji (Tabele nr 22 i 23 oraz Wykresy 19 i 20) zaobserwowano, że wydłużenie czasu prowadzenia reakcji prowadzonej w 180°C , jak i podwyższenie temperatury nie prowadzi do uzyskania wyższych wydajności FKE. Wraz z wydłużeniem czasu reakcji konwersja aniliny nieznacznie wzrasta oraz zmniejsza się wydajność głównego produktu (FKE). Postanowiono sprawdzić czy spadek wydajności FKE nie jest spowodowany jego rozpadem pod wpływem wody obecnej w środowisku reakcji (jest ona ubocznym produktem tej reakcji). W tym celu przeprowadzono reakcję N-fenylkarbaminianu etylu z wodą w takich samych warunkach, w jakich przeprowadzane były reakcje karbonylowania. Po dwóch godzinach około 2 mmol

karbaminianu ulegało rozpadowi do aniliny. Należy podkreślić, że w trakcie gdy część produktu ulega rozpadowi, powstająca anilina reaguje równolegle, do chinoliny, 2-metylochinoliny, N-etyloaniliny, polianiliny. Tłumaczy to malejącą selektywność katalizatora, spadek wydajności oraz wzrost konwersji aniliny.

Wykrycie obecności CO₂ w gazach poreakcyjnych spowodowało, że przeprowadzono szereg reakcji tłumaczących sposób powstawania CO₂ oraz wpływ takich czynników jak temperatura i skład katalizatora na ilość tego produktu ubocznego. Rezultaty wskazują, że ilość powstającego CO₂ wzrasta wraz ze wzrostem temperatury prowadzenia reakcji, dlatego w 180°C obserwowano najniższą selektywność katalizatora oraz wydajność produktu głównego (wtedy 50% tlenu obecnego w układzie reakcyjnym jest zużywana w reakcji z CO).

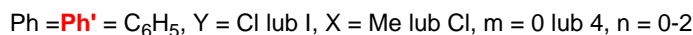
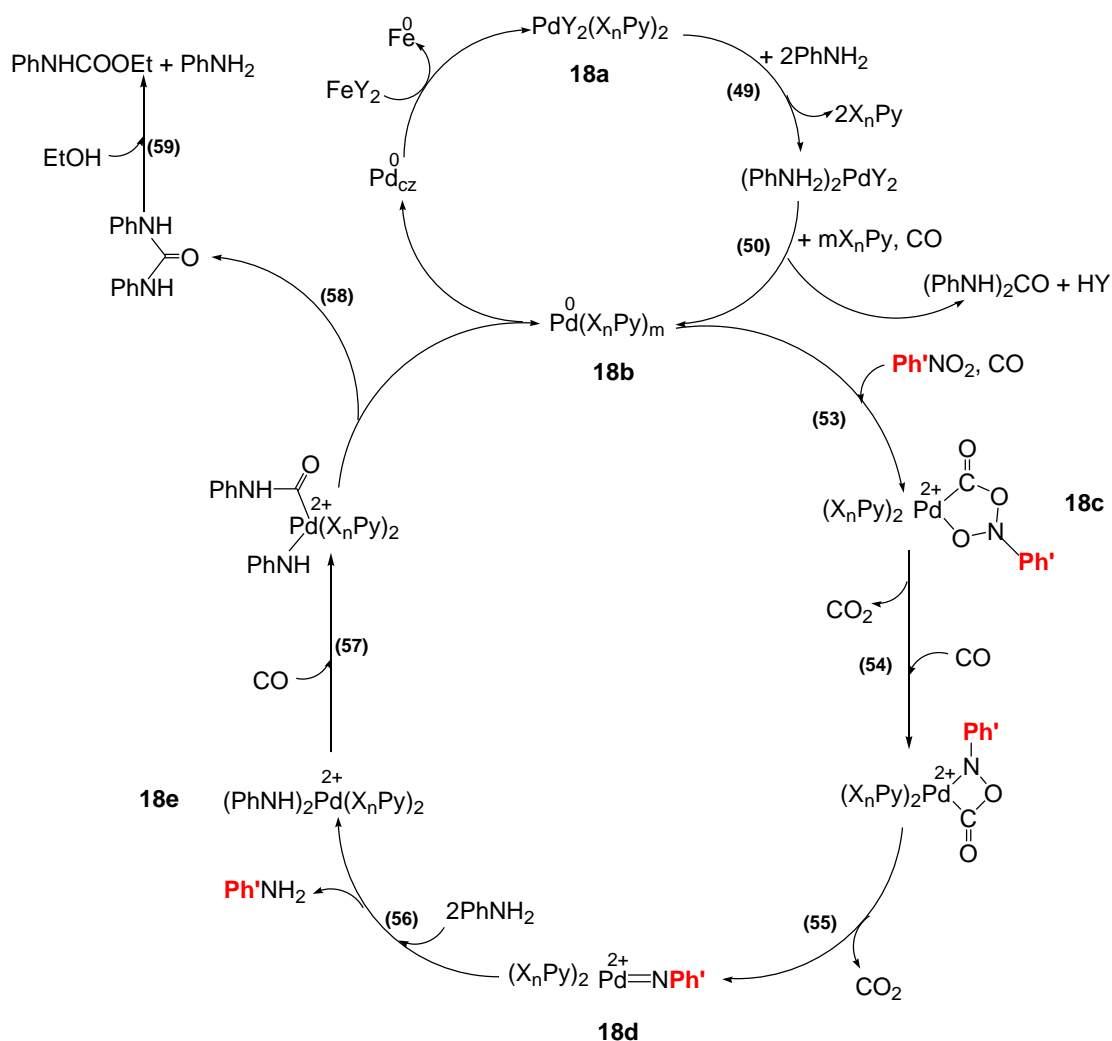
Podsumowanie. Zidentyfikowano produkty uboczne karbonylowania AN mieszaniną CO/O₂ oraz przeprowadzono optymalizację warunków tej reakcji. Aktywność katalityczna kompleksów PdCl₂(X_nPy)₂ maleje wraz ze wzrostem zasadowości ligandów X_nPy (odwrotnie niż to jest obserwowane podczas karbonylowania AN w obecności NB jako utleniacza). Najbardziej efektywnymi katalizatorami karbonylowania AN mieszaniną CO/O₂ są: PdCl₂(2-ClPy)₂ oraz PdCl₂(2,4-Cl₂Py)₂.

II.9.5. Proponowane mechanizmy badanych reakcji karbonylowania

Wyniki uzyskane w tej pracy oraz w trakcie wcześniejszych eksperymentów prowadzonych na Wydziale Chemii UW umożliwiły zaproponowanie mechanizmów karbonylowania NB do FKE za pomocą CO, redukcji NB do AN mieszaniną CO/H₂O, oraz karbonylowania AN do DFM przy użyciu CO/O₂ w obecności układu katalitycznego PdCl₂(X_nPy)₂/Fe/I₂/X_nPy. Szczegółowo zostanie przedstawiony i omówiony mechanizm karbonylowania NB do FKE (Schemat 18), natomiast dla dwóch pozostałych procesów (Schematy 19 i 20) zostaną omówione jedynie różnice między mechanizmami tych reakcji a przebiegiem karbonylowania NB do FKE.

II.9.5.1. Mechanizm karbonylowania NB do FKE

Mechanizm karbonylowania nitrobenzenu do N-fenylkarbaminianu etylu za pomocą CO przedstawiono na Schemacie 18.

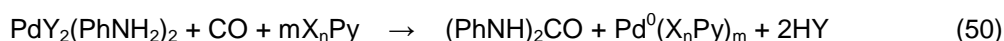


Schemat 18. Proponowany mechanizm karbonylowania nitrobenzenu do N-fenylokarbaminianu etylu za pomocą CO

Etapem inicjującym jest redukcja nitrobenzenu do aniliny za pomocą etanolu bądź śladowych ilości wody w obecności układu PdCl₂(X_nPy)₂/Fe/I₂/X_nPy [19,114,274] (etap ten nie został przedstawiony na Schemacie 18). Utworzenie początkowej ilości aniliny rozpoczyna cykl reakcyjny. Dwie cząsteczki aniliny reagują z PdY₂(X_nPy)₂, **18a** i powstaje kompleks PdY₂(PhNH₂)₂, co przedstawiono równaniem 49.

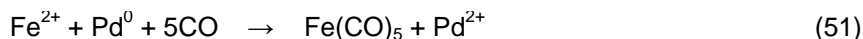


Skoordynowane do atomu Pd(II) ligandy AN reagują z jedną cząsteczką CO do N,N'-difenylomocznika i następuje redukcja palladu Pd²⁺ → Pd⁰:

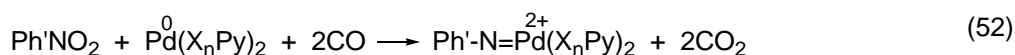


Dowodem na powstawanie Pd⁰ jest obecność częściowo wytrąconej czerni palladowej (Pd⁰_{cz}) w produktach reakcji, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi przez Ragainiego [8]. Cząsteczki X_nPy koordynują się do Pd⁰, w wyniku czego zapobiegają tworzeniu agregatów

i wytrącaniu nieaktywnej czerni palladowej. Metylowe pochodne pirydyny (mocniejsze zasady) są lepszymi czynnikami kompleksującymi i lepiej stabilizują Pd⁰ niż chlorowe pochodne (słabsze zasady). Wytrącona czerń palladowa jest zawracana do cyklu katalitycznego w wyniku reakcji z jonami żelaza i CO:



gdzie kationy Fe²⁺ powstają w trakcie reakcji między składnikami kokatalizatora zawierającego Fe (pył) i I₂ [225]. Kompleks Pd⁰(X_nPy)_m, **18b**, reaguje z NB i CO, w wyniku czego atom centralny Pd⁰ jest utleniany do Pd²⁺, według równania 52.



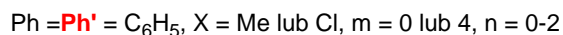
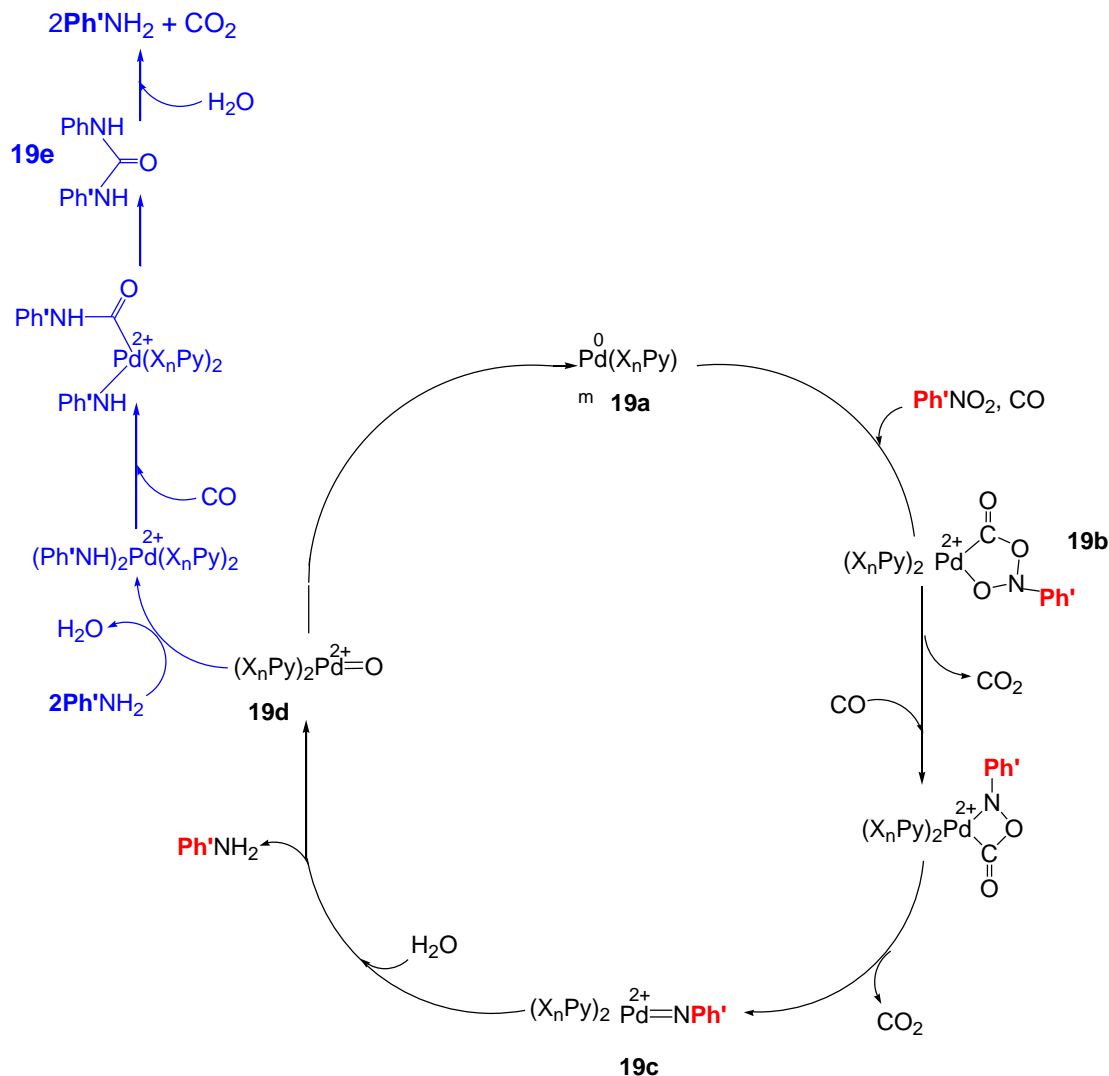
18d

Powstawanie nitrenu jako produktu przejściowego w karbonylowaniu nitrozwiązków do fenylokarbaminianów było proponowane już wcześniej ale dopiero Bouwman i wsp. w 2011 roku udowodnili obecność nitrenu w środowisku reakcji [284]. Proces 52 można przedstawić jako trzy następujące po sobie reakcje, w których powstają pięcio- i czteroczłonowe związki cykliczne (Schemat 18, przemiany 53, 54, 55). Omówiony w Rozdziale II.9.1 wpływ zasadowości pochodnych pirydyny na aktywność katalityczną kompleksów PdCl₂(X_nPy)₂ oraz ujemna wartość parametru ρ wskazują, że najwolniejszym etapem jest przeniesienie elektronu z Pd⁰ do nitrobenzenu, czyli oderwanie pierwszego atomu tlenu od grupy nitrowej przez CO w związku przejściowym **18c**, co jest zgodne z danymi literaturowymi dla innych katalizatorów [109,110,111,116-119]. Redukcja NB do nitrenu wymaga sześciu elektronów: dwa elektrony pochodzą od Pd⁰ i cztery elektrony od CO. Uzyskane w tej pracy rezultaty (wyraźnie niższy stopień konwersji NB w obecności kompleksów PdCl₂ z pochodnymi pirydyny podstawionymi w pozycji 2-) prowadzą do konkluzji, że NB koordynuje się do Pd⁰ jako dodatkowy ligand obok ligandów pirydynowych. Zawada steryczna związana z obecnością podstawników w pozycji 2- utrudnia koordynację cząsteczki NB do Pd⁰. Dwie cząsteczki AN koordynują się do Pd²⁺ i jednocześnie dwa atomy wodoru (po jednym od każdej cząsteczki aniliny) reagują z nitrenem, w wyniku czego powstaje nowa cząsteczka aniliny (Schemat 18, reakcja 56). Ligandy amidowe w kompleksie **18e** reagują z CO do N,N'-difenyłomocznika (Schemat 18, reakcje 57 i 58) i odtworzony zostaje kompleks Pd⁰(X_nPy)_m (**18b**). DFM reaguje z cząsteczką etanolu do N-fenylokarabaminianu etylu (Schemat 18, reakcja 59).

Mechanizm przedstawiony na Schemacie 19 jest wspólnym mechanizmem dla karbonylowania NB do FKE oraz karbonylowania mieszaniny NB/AN do FKE, ponieważ obydwa procesy charakteryzują się takim samym przebiegiem.

II.9.5.2. Mechanizm redukcji NB do AN mieszaniną CO/H₂O

Mechanizm redukcji nitrobenzenu do aniliny mieszaniną CO/H₂O zaprezentowano na Schemacie 19.



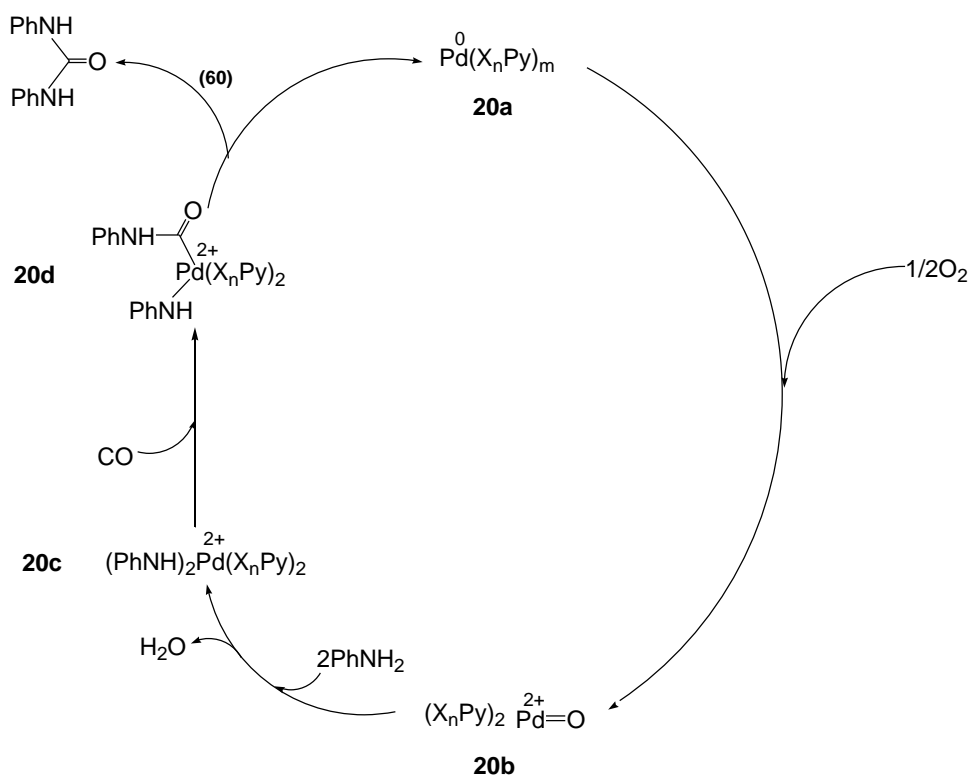
Schemat 19. Proponowany mechanizm redukcji nitrobenzenu do aniliny mieszaniną CO/H₂O.

Przebieg tej redukcji różni się od mechanizmu karbonylowania NB do FKE (Schemat 18) sposobem redukcji Pd²⁺ do Pd⁰, natomiast przemiany związane z utlenianiem Pd⁰ → Pd²⁺ przebiegają w analogiczny sposób jak karbonylowanie NB za pomocą CO. W trakcie redukcji (Schemat 19) nitrobenzen koordynuje się do Pd⁰(X_nPy)_m, **19a**, z utworzeniem pięciocząłowego związku przejściowego **19b** a odrywanie kolejnych atomów tlenu od grupy nitrowej przez CO prowadzi do utworzenia kompleksu nitrenowego **19c**. Donorem atomów wodoru dla ugrupowania nitrenowego jest cząsteczka wody, która reaguje z kompleksem **19c** i powstaje cząsteczka aniliny oraz związek przejściowy **19d**. Zarówno

istnienie połączenia Pd=O, jak i kompleksu nitrenowego zostało zaproponowane przez Bouwmana [284]. W wyniku reakcji między związkiem **19d** a cząsteczką CO zostaje odtworzony wyjściowy kompleks **19a**. Możliwy jest także przebieg badanego procesu (oznaczony na Schemacie 19 kolorem niebieskim) przez etap tworzenia N,N'-difenylomocznika (**19e**), który powstaje w wyniku reakcji między związkiem **19d** i dwiema cząsteczkami aniliny oraz jednej cząsteczki CO tak jak to jest przedstawione na Schemacie 20. Potwierdzeniem takiego mechanizmu jest wykrycie śladowych ilości DFM pośród produktów reakcji przerwanej po 30 minutach. Brak obecności DMF po 60 minutach prowadzenia procesu jest spowodowany rozkładem DFM do dwóch cząsteczek AN i jednej cząsteczki CO₂ w obecności 0,7 ml wody w temperaturze 180°C. Opisany w Rozdziale II.9.3 wpływ struktury oraz właściwości elektrodonorowych ligandów X_nPy na aktywność kompleksów PdCl₂(X_nPy)₂ świadczy o tym, że ligandy X_nPy biorą udział w cyklu katalitycznym tej reakcji. Dodatnia wartość parametru ρ wskazuje, że prawdopodobnie najwolniejszym etapem redukcji NB do AN mieszaniną CO/H₂O jest koordynacja cząsteczki wody do atomu palladu i utworzenie związku **19d** (etapowi temu sprzyja obniżenie gęstości elektronowej na atomie palladu).

II.9.5.3. Mechanizm karbonylowania AN do DFM mieszaniną CO/O₂

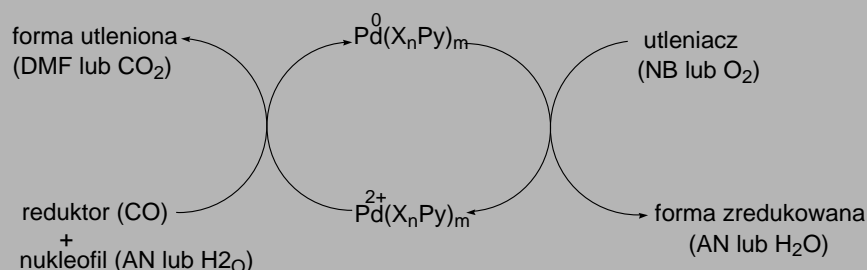
Istotne różnice w mechanizmie karbonylowania aniliny do N,N'-difenylomocznika (Schemat 20) oraz karbonylowania NB do FKE (Schemat 18) dotyczą głównie utleniania Pd⁰ do Pd²⁺. Utleniaczem Pd⁰ zamiast nitrobenzenu jest tlen molekularny, koordynuje się do Pd⁰ w kompleksie **20a**, co prowadzi do utworzenia związku **20b**. W kolejnym etapie następuje reakcja dwóch cząsteczek aniliny ze związkiem **20b**, i uwalniana jest cząsteczka wody oraz powstaje kompleks **20c**. Przyłączenie CO do kompleksu **20c** prowadzi do utworzenia kompleksu **20d** z ligandem amidowym i karbamoilowym. Najprawdopodobniej wewnątrzcząsteczkowy atak ligandu amidowego na cząsteczkę CO w kompleksie **20d** decyduje o szybkości całego procesu i etapowi temu sprzyja obniżenie gęstości elektronowej na atomie palladu. W wyniku nukleofilowego ataku ligandu amidowego na CO powstaje N,N'-difenylomocznik (reakcja 60). Gdyby proces był prowadzony w temperaturze 150°C wówczas DFM reagowałby z cząsteczką etanolu do FKE, tak jak jest to przedstawione na Schemacie 18. Natomiast w wyniku karbonylowania AN mieszaniną CO/O₂ w temperaturze 100°C DFM jest ostatecznym produktem.



Ph = **Ph'** = C₆H₅, X = Me lub Cl, m = 0 lub 4, n = 0-2

Schemat 20. Proponowany mechanizm karbonylowania aniliny do N,N'-difenylomocznika mieszaniną CO/O₂.

Podsumowanie. Badane w tej pracy reakcje przebiegają według różnych mechanizmów, z których każdy zawiera podobny cykl katalityczny: utleniającą addycję do Pd⁰ i redukującą eliminację. Wspólną cechą omawianych mechanizmów jest to, że w trakcie cyklu katalitycznego utleniacz (NB lub O₂) koordynuje się do Pd⁰ i następuje utlenienie Pd⁰ do Pd²⁺, natomiast reduktor (CO) i nukleofil (AN lub H₂O) koordynują się do Pd²⁺, który ulega redukcji do Pd⁰. Rolą pirydyny jest kompleksowanie Pd⁰ i utrzymywanie go w środowisku reakcji. Na Schemacie 21 przedstawiony ogólny mechanizm dla wszystkich badanych reakcji w obecności kompleksów PdCl₂(X_nPy)₂.



Schemat 21. Proponowany wspólny mechanizm dla reakcji karbonylowania nitrobenzenu i aniliny w obecności PdCl₂(X_nPy)₂ w różnych warunkach, gdzie m = 2 lub 4.

II.10. Wyniki badań aktywności cytotoksycznej kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$

Głównym celem projektu było badanie aktywności katalitycznej kompleksów palladu, jednak równie interesującym aspektem badawczym jest poszukiwanie zależności między strukturą związku koordynacyjnego a jego cytotoksycznością, dlatego jednym z elementów projektu była ocena aktywności cytotoksycznej kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$. Ze względu na podobieństwo pirydyny oraz jej pochodnych (heterocyklicznych amin) do zasad azotowych oraz ze względu na podobieństwo palladu do platyny, spodziewano się, że kompleksy $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ będą wykazywać powinowactwo do DNA. Aktywność cytotoksyczną kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ zbadano na trzech liniach komórkowych: linii komórkowej ludzkiego raka piersi MCF-7, linii komórkowej ludzkiego raka prostaty PC3 i linii limfoblastoidów białaczki ludzkiej CCRF SB. Niska rozpuszczalność kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ pozwoliła na ograniczone porównanie aktywności cytotoksycznej $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ z cytotoksycznością cisplatyny, ale nawet dla stężeń kompleksów mniejszych od IC_{50} ¹⁷ uzyskano interesujące rezultaty. W pierwszej części tego rozdziału przedstawiono i omówiono wyniki dotyczące cytotoksyczności najbardziej aktywnych kompleksów z monopodstawionymi pochodnymi pirydyny $\text{PdCl}_2(\text{XPy})_2$ (Tabela 27, Wykres 21), następnie zaprezentowano aktywność cytotoksyczną najbardziej aktywnych kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_2\text{Py})_2$ (Tabela 28 i 29, Wykres 22) i porównano je z wynikami uzyskanymi dla $\text{PdCl}_2(\text{XPy})_2$, po czym przedstawiono wyniki obliczeń teoretycznych dotyczących procesu hydrolizy kompleksu $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$.

Aktywność cytotoksyczna kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{XPy})_2$

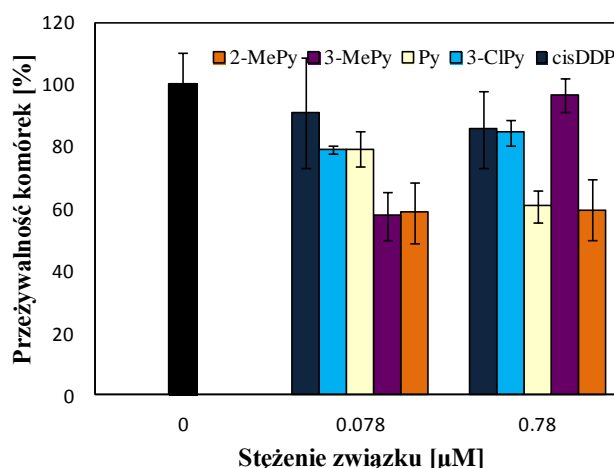
Kompleksy $\text{PdCl}_2(\text{XPy})_2$ (**I**, **II**, **III**, **IX**) zastosowane w stężeniu poniżej 1 μM wykazują wyższą aktywność cytotoksyczną wobec linii komórkowej CCRF niż cisplatyna (*cis*-DDP): związki $\text{PdCl}_2(2\text{-MePy})_2$ (**II**) i $\text{PdCl}_2(3\text{-MePy})_2$ (**III**) w stężeniu około 0,1 μM zredukowały przeżywalność komórek CCRF do 60% tzn. działają o wiele silniej niż *cis*-DDP, która zmniejszyła liczbę żywych komórek jedynie do 90%. W wyniku inkubacji komórek CCRF z dwoma innymi kompleksami (**I** i **IX**) nastąpił spadek przeżywalności komórek do 80%, czyli kompleksy $\text{PdCl}_2(\text{Py})_2$ (**I**) i $\text{PdCl}_2(3\text{-ClPy})_2$ (**IX**) są także bardziej aktywne niż cisplatyna. W wyższych stężeniach (około 1 μM) związki **I** i **II** nadal wykazują wysoką aktywność, przeżywalność komórek wynosi ok. 60%, podczas gdy wyniki otrzymane dla kompleksu **III** nie są statystycznie istotne - nastąpił wzrost przeżywalności komórek

¹⁷ IC_{50} to stężenie związku, które powoduje śmierć połowy komórek.

(Tabela 27, Wykres 21). Eksperymenty przeprowadzone dla $\text{PdCl}_2(\text{XPy})_2$ na dwóch innych liniach komórkowych (PC3 i MCF-7) pokazują umiarkowaną aktywność kompleksów PdCl_2 z metylopirydynami: **II**, **III** i **IV**. Kompleksy te charakteryzują się nieco wyższą aktywnością przeciw liniom PC3 i MCF-7 niż $\text{PdCl}_2(\text{Py})_2$ (**I**), jednak żaden z nich nie spowodował znacznego spadku przeżywalności komórek MCF-7 po 48-godzinnej inkubacji.¹⁸

Tabela 27. Przeżywalność komórek CCRF wobec wybranych kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{XPy})_2$ i cisplatyny (*cis*-DDP). Próba kontrolna została oznaczona jako 0 μM stężenie związku.

Stężenie związku [μM]	$\text{PdCl}_2(\text{Py})_2$ I	$\text{PdCl}_2(2\text{-MePy})_2$ II	$\text{PdCl}_2(3\text{-MePy})_2$ III	$\text{PdCl}_2(3\text{-ClPy})_2$ IX	<i>cis</i> -DDP
Przeżywalność komórek [%]					
0	100	100	100	100	100
0.078	79	59	57	79	90
0.78	60	58	96	84	85



Wykres 21. Przeżywalność komórek CCRF w obecności kompleksów: $\text{PdCl}_2(\text{Py})_2$ (**I**); $\text{PdCl}_2(2\text{-MePy})_2$ (**III**); $\text{PdCl}_2(3\text{-ClPy})_2$ (**IX**) i cisplatyny (*cis*-DDP). Próba kontrolna została oznaczona na wykresie jako 0 μM stężenie związku.

Analizując wyniki testu MTT dla kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{XPy})_2$, zaobserwowano, że aktywność cytotoksyczna zależy zarówno od struktury kompleksu jak i rodzaju linii komórkowej użytej w eksperymencie. Kompleksy PdCl_2 z monopodstawionymi pochodnymi pirydyny wykazują najwyższą aktywność wobec linii CCRF, natomiast znacznie niższą albo brak aktywności odnotowano w przypadku linii PC3. Aktywność cytotoksyczna zależy od rodzaju podstawnika i jego pozycji w pierścieniu pirydyny: kompleksy PdCl_2 z MePy charakteryzują się wyższą cytotoksycznością niż kompleks z Py. Uzyskane rezultaty są zgodne z wynikami

¹⁸ Kompleksy **II**, **IV** i **IX** wykazały niewielką cytotoksyczność wobec komórek MCF7 po 72 godzinnej inkubacji.

uzyskanymi przez Huq'a i wsp. dla szeregu kompleksów PdCl_2 z hydroksypirydynami zastosowanymi przeciw komórkom A2780. Autorzy zauważyli, że cytotoksyczność kompleksów zależy od pozycji grupy $-\text{OH}$ w pierścieniu pirydyny i maleje w następującym szeregu: $2\text{-OHPy} > 3\text{-OHPy} > 4\text{-OHPy}$ [37].

Aktywność cytotoksyczna kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_2\text{Py})_2$

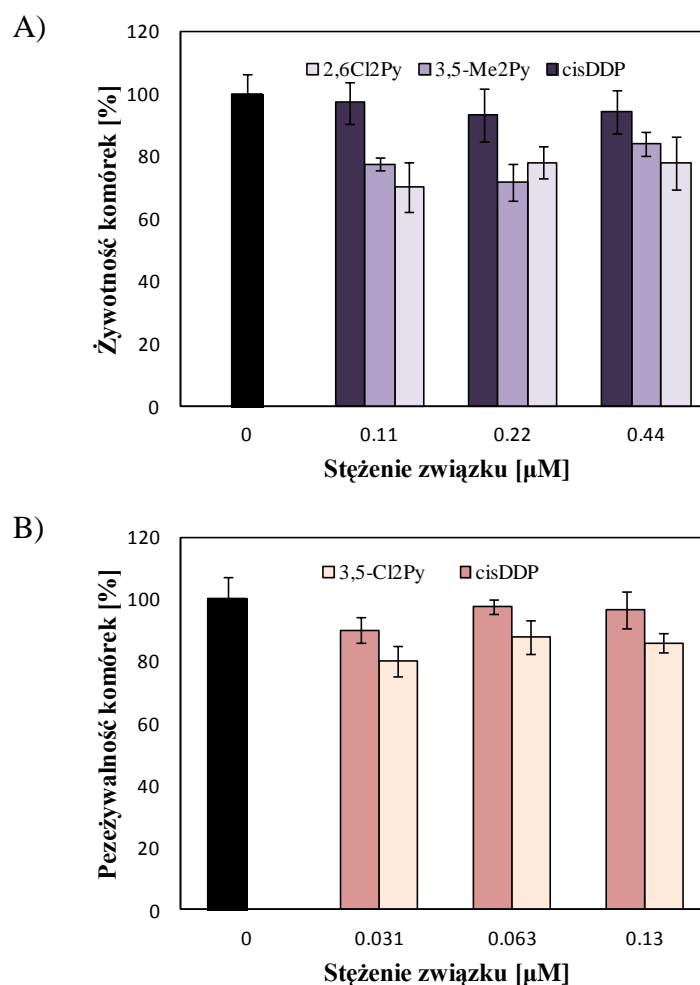
Pomimo, że niektóre kompleksy z XPy wykazują (w niskich stężeniach) wyższą od cisplatyny aktywność cytotoksyczną wobec komórek CCRF, nie zaobserwowano bezpośredniej korelacji między strukturą kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{XPy})_2$ a ich aktywnością. Dlatego niezbędne wydawało się przeprowadzenie badań dotyczących aktywności cytotoksycznej kompleksów PdCl_2 z dipodstawionymi pochodnymi pirydyny. Uzyskane wyniki zaprezentowano w Tabelach 28 i 29 oraz na Wykresie 22. Kompleksy $\text{PdCl}_2(\text{X}_2\text{Py})_2$ wykazują najwyższą aktywność wobec linii MCF7, przeciwnie niż to było w przypadku kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{XPy})_2$. Rezultatem 48-godzinnej inkubacji komórek MCF-7 z kompleksami **VII** i **X** w zakresie stężeń $0,1 - 0,4 \mu\text{M}$ jest redukcja przeżywalności komórek do 70-80% (*cis*-DDP powoduje spadek przeżywalności tylko do 90%). Po 72 godzinach inkubacji komórek MCF-7 z kompleksem **XII** zastosowanym w stężeniu $0,03\text{-}0,1 \mu\text{M}$ odnotowano spadek przeżywalności komórek do 80-85%. Zastosowanie kompleksu **XI** w stężeniu $65 \mu\text{M}$ (dla inkubacji zarówno 48 jak i 72 godzinnej) powoduje redukcję przeżywalności komórek do około 65% i kompleks ten charakteryzuje się najwyższą aktywnością spośród wszystkich sześciu związków $\text{PdCl}_2(\text{X}_2\text{Py})_2$. W odróżnieniu od wyników eksperymentów dla linii MCF-7, kompleksy $\text{PdCl}_2(\text{X}_2\text{Py})_2$ nie wykazują żadnej aktywności wobec linii komórkowej CCRF, podczas gdy $\text{PdCl}_2(\text{XPy})_2$ były najbardziej aktywne wobec tych komórek.

Tabela 28. Przeżywalność komórek CCRF wobec wybranych kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_2\text{Py})_2$ i *cis*-DDP (czas inkubacji 48 godzin). Próba kontrolna została oznaczona jako $0 \mu\text{M}$ stężenie związku.

Stężenie związku [μM]	$\text{PdCl}_2(3,5\text{-Me}_2\text{Py})_2$ VII	$\text{PdCl}_2(2,6\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ X	<i>cis</i> -DDP
Przeżywalność komórek [%]			
0	100	100	100
0,11	77	70	97
0,22	71	78	93
0,44	83	77	94

Tabela 29. Przeżywalność komórek CCRF wobec wybranych kompleksów $\text{PdCl}_2(3,5\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ i *cis*-DDP (czas inkubacji 72 godziny). Próba kontrolna została oznaczona jako 0 μM stężenie związku.

Stężenie związku [μM]	$\text{PdCl}_2(3,5\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ Przeżywalność komórek [%]	<i>cis</i> -DDP
0	100	100
0,031	80	90
0,063	87	97
0,13	85	96



Wykres 22. Przeżywalność komórek MCF7 w obecności kompleksów: A) $\text{PdCl}_2(2,6\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ (X), $\text{PdCl}_2(3,5\text{-Me}_2\text{Py})_2$ (VII) i cisplatyny (*cis*-DDP) (po 48 godzinach); B) $\text{PdCl}_2(3,5\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ (XII) i cisplatyny (*cis*-DDP) (po 72 godzinach). Próba kontrolna została oznaczona na wykresach jako 0 μM stężenie związku.

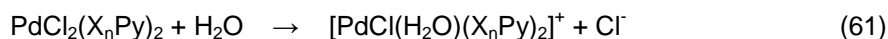
Na podstawie wyników uzyskanych dla $\text{PdCl}_2(\text{XPy})_2$ oraz $\text{PdCl}_2(\text{X}_2\text{Py})_2$, można zauważyć, że wprowadzenie drugiego atomu Cl do pierścienia pirydyny powoduje wzrost aktywności wobec MCF-7. Wzrost aktywności zależy od pozycji podstawników w pierścieniu pirydyny: kompleks $\text{PdCl}_2(2,6\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ jest najbardziej aktywny po czasie inkubacji 48 godzin, podczas gdy $\text{PdCl}_2(3,5\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ wykazuje aktywność po 72 godzinach.

Wprowadzenie drugiego podstawnika metylowego (MePy vs. Me₂Py) także powoduje wzrost aktywności cytotoksycznej kompleksów wobec MCF-7 (po 48 godzinnej inkubacji): kompleksy PdCl₂(3,5-Me₂Py)₂ i PdCl₂(2,6-Me₂Py)₂ są bardziej aktywne niż PdCl₂(3-MePy)₂ i PdCl₂(2-MePy)₂. Tendencja ta jest również obserwowana dla linii PC3: kompleksy PdCl₂ z 2,6-MePy i 2,4-MePy charakteryzują się wyższą aktywnością niż ich monopodstawione analogi. Odmienne rezultaty: obniżenie cytotoksyczności PdCl₂(X₂Py)₂ w porównaniu do PdCl₂(XPy)₂ było zaobserwowane dla linii CCRF.

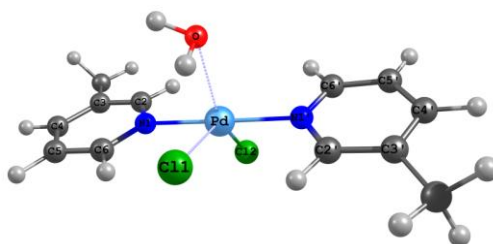
Podsumowując, nie zaobserwowano bezpośredniej korelacji między strukturą ligandu X_nPy a aktywnością cytotoksyczną kompleksu PdCl₂(X_nPy)₂ nawet dla szeregu związków o podobnej strukturze. Przyczyną braku takiej korelacji może być różny mechanizm działania poszczególnych kompleksów. Sposób oddziaływania kompleksów z DNA zależy od wielu parametrów takich jak: kształt i rozmiar ligandów, właściwości elektronodonorowe podstawników, rodzaj linii komórkowej.

Obliczenia teoretyczne

Z danych literaturowych wynika, że za aktywność cytotoksyczną cisplatyny czyli PtCl₂(NH₃)₂ jest odpowiedzialna kationowa forma tego związku [Pt(H₂O)₂(NH₃)₂]²⁺. Zastąpienie anionu chlorowego cząsteczką wody jest uważane za etap determinujący szybkość początkowego ataku cisplatyny na DNA [38,202]. Można przypuszczać, że kompleksy PdCl₂(X_nPy)₂ także ulegają hydrolizie, dlatego przeprowadzono obliczenia teoretyczne komplementarne do badań eksperymentalnych, dotyczące wpływu podstawników w X_nPy na przebieg pierwszego etapu hydrolizy (podstawienie pierwszego anionu Cl⁻ przez cząsteczkę H₂O):



Obliczenia wykonano dla kompleksów z ligandami bez zawady sterycznej, czyli Py oraz 3-XPy i 3,5-X₂Py. Przykładową strukturę stanu przejściowego pokazano na Rysunku 19 a parametry geometryczne, termodynamiczne i kinetyczne zaprezentowano w Tabeli 30.



Rysunek 19. Przykładowa struktura stanu przejściowego dla PdCl₂(3-MePy)₂ i H₂O.

Tabela 30. Wybrane parametry geometryczne charakterystyczne dla stanu przejściowego; różnica energii ΔE_{ZPE} pomiędzy $[\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2]\text{H}_2\text{O}$ i $[\text{PdCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{X}_n\text{Py})_2]^+\text{Cl}^-$ oraz energia aktywacji $\Delta E_{ZPE}^\#$ reakcji hydrolizy.^a

Parametry	Kompleks				
	$\text{PdCl}_2(\text{Py})_2$	$\text{PdCl}_2(3\text{-MePy})_2$	$\text{PdCl}_2(3,5\text{-Me}_2\text{Py})_2$	$\text{PdCl}_2(3\text{-ClPy})_2$	$\text{PdCl}_2(3,5\text{-Cl}_2\text{Py})_2$
Pd-O [Å]	2,384	2,382	2,377	2,367	2,360
Pd-Cl1 [Å]	2,895	2,898	2,905	2,891	2,881
Pd-Cl2 [Å]	2,345	2,346	2,346	2,341	2,338
Pd-N1 [Å]	2,059	2,061	2,061	2,060	2,064
Pd-N1' [Å]	2,049	2,048	2,043	2,053	2,056
C6-N1-N1'-C2' [deg]	2,033	7,552	20,677	-3,428	-1,790
$\Delta E_{ZPE}(\text{Produkty-Substraty})^b$	8,06	7,49	6,99	9,54	10,33
$\Delta E_{ZPE}^\#(\text{TS-Substraty})^c$	13,51	13,35	13,27	14,36	14,61

^a Wszystkie wartości energii są wyrażone w kcal/mol. ^b ΔE_{ZPE} jest różnicą energii między substratem czyli asocjatem $[\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2]\text{H}_2\text{O}$ a produktem, który stanowią: zhydrolizowana forma kompleksu $[\text{PdCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{X}_n\text{Py})_2]^+$ oraz jon Cl^- czyli $[\text{PdCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{X}_n\text{Py})_2]^+\text{Cl}^-$. ^c $\Delta E_{ZPE}^\#$ jest energią aktywacji reakcji hydrolizy.

Wyniki zamieszczone w Tabeli 30 świadczą o tym, że reakcja hydrolizy jest uprzywilejowana termodynamicznie dla kompleksów z Me_nPy , dla których zaobserwowano najmniejszą różnicę między energią kompleksu $\text{PdCl}_2(\text{Me}_n\text{Py})_2$ a jego zhydrolizowana forma kationowa, $[\text{PdCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{Me}_n\text{Py})_2]^+$. Hydroliza kompleksów z metylopirydynami wykazuje niższą energię aktywacji (parametr $\Delta E_{ZPE}^\#$) w porównaniu z kompleksem $\text{PdCl}_2(\text{Py})_2$, podczas gdy dla kompleksów zawierających chloropirydyny zaobserwowano odmienne rezultaty, czyli większą różnicę między energią produktu i substratu oraz wyższą energię aktywacji procesu hydrolizy. Wprowadzenie drugiego podstawnika do pierścienia pirydyny wzmacnia efekty wywołane przez pierwszy podstawnik, co można zaobserwować zarówno dla grupy CH_3 jak i atomu Cl. Różnica między energią kompleksu $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ a jego zhydrolizowaną formą $[\text{PdCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{X}_n\text{Py})_2]^+$ oraz energia aktywacji reakcji hydrolizy rosną w następującym szeregu:



Dane termodynamiczne zawarte w Tabeli 30 mogą być pomocne w interpretacji wyników badań eksperymentalnych a na ich podstawie można w prosty sposób wytłumaczyć, dlaczego kompleks $\text{PdCl}_2(3,5\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ (**XII**) wymaga dłuższego czasu inkubacji (72 godziny zamiast 48), żeby wykazać znaczną aktywność cytotoksyczną wobec komórek MCF-7, podczas gdy kompleks $\text{PdCl}_2(3,5\text{-Me}_2\text{Py})_2$ (**VII**) działa cytotoksycznie wobec tej samej linii komórkowej w znacznie krótszym czasie (48 godz.). Różne tempo działania tych kompleksów koreluje z różnicami wartości parametrów termodynamicznych procesu hydrolizy. Związek **XII** charakteryzuje się słabszą aktywnością wobec MCF-7 (spadek przeżywalności komórek do 80-85%, Wykres 23B) w porównaniu do kompleksu **VII**, który

redukuje liczę żyjących komórek MCF-7 do 70-89% w krótszym czasie (Wykres 22A). Możliwe, że częściową przyczyną różnych aktywności związków **XII** i **VII** są różne szybkości hydrolizy tych kompleksów spowodowane różnicami w energii aktywacji tego procesu (Tabela 30). Wysoka oporność komórek CCRF wobec kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_2\text{Py})_2$ w porównaniu do stosunkowo słabej oporności komórek CCRF na kompleksy PdCl_2 z monopodstawionymi pochodnymi pirydyny może być skutkiem zbyt wolnej ($\text{X} = \text{Cl}$) lub zbyt szybkiej ($\text{X} = \text{Me}$) hydrolizy $\text{PdCl}_2(\text{X}_2\text{Py})_2$, podczas gdy umiarkowana szybkość hydrolizy, charakterystyczna dla kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{XPy})_2$, może odgrywać kluczową rolę w przypadku linii CCRF. Kompleksy z monopodstawionymi pochodnymi pirydyny (charakteryzujące się średnią wartością energii aktywacji w porównaniu z ich dwupodstawionymi analogami X_2Py) są najbardziej aktywne względem linii CCRF.

Podsumowanie. Chociaż nie zaobserwowano bezpośredniej zależności pomiędzy strukturą a aktywnością biologiczną kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ wobec badanych linii komórkowych: MCF-7, PC3 i CCRF, to jednak uzyskane wyniki wskazują, że w niskich stężeniach większość kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ jest bardziej aktywna niż cisplatyna. Podjęcie próby skorelowania aktywności kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ z termodynamiką i kinetyką reakcji hydrolizy tych związków umożliwiło zinterpretowanie i wyjaśnienie rezultatów uzyskanych w trakcie badań eksperymentalnych. W obecnej pracy wykazano, że obliczenia teoretyczne mogą być przydatne w interpretacji danych eksperymentalnych dotyczących aktywności biologicznej związków. Taka obserwacja może być bardzo pomocna w projektowaniu nowych związków o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych.

III. PODSUMOWANIE

W ramach pracy doktorskiej przeprowadzono badania mające na celu zdobycie nowej wiedzy i usystematyzowanie dostępnych w literaturze danych na temat zależności między właściwościami fizykochemicznymi kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ a ich aktywnością katalityczną w reakcjach karbonylowania nitrobenzenu i aniliny oraz aktywnością cytotoksyczną wobec wybranych linii komórkowych. Praca eksperymentalna składała się z pięciu etapów, których wyniki zostały zaprezentowane, omówione i przedyskutowane we wcześniejszych rozdziałach. W tej części zostaną krótko omówione najważniejsze rezultaty i osiągnięcia w celu podsumowania każdego z etapów na tle całości.

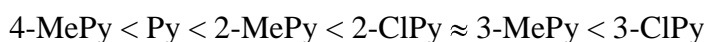
Badania rozpoczęto od wyznaczenia zasadowości pochodnych pirydynowych X_nPy używanych jako ligandy w kompleksach $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$. Zasadowość jest skorelowana ze zmianą nukleofilowości, zatem wyznaczenie zasadowości pozwala na określenie właściwości elektronodonorowych ligandów X_nPy . Dla całej serii pochodnych pirydyny zasadowość, wyrażoną parametrem $\text{p}K_a$, wyznaczono za pomocą jednej, tej samej metody i uszeregowano następująco:

2,6- Me_2Py (**najsilniejsza zasada**) > 2,4- Me_2Py > 3,5- Me_2Py \approx 4- MePy > 2- MePy > 3- MePy > **pirydyna** > 3- ClPy > 2- ClPy > 2,4- Cl_2Py > 3,5- Cl_2Py > 2,6- Cl_2Py (**najsilniejszy kwas**).

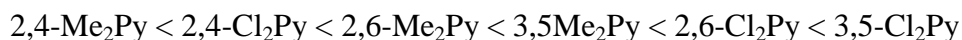
W drugim etapie pracy badano wpływ podstawników na strukturę kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$. W podczas realizacji tego zadania po raz pierwszy określono struktury kryształów sześciu kompleksów: $\text{PdCl}_2(3\text{-MePy})_2$, $\text{PdCl}_2(4\text{-MePy})_2$, $\text{PdCl}_2(2,4\text{-Me}_2\text{Py})_2$, $\text{PdCl}_2(3,5\text{-Me}_2\text{Py})_2$, $\text{PdCl}_2(2\text{-ClPy})_2$ i $\text{PdCl}_2(2,6\text{-Cl}_2\text{Py})_2$. Wraz z innymi kompleksami tego typu: $\text{PdCl}_2(\text{Py})_2$, $\text{PdCl}_2(2\text{-MePy})_2$, $\text{PdCl}_2(2,6\text{-Me}_2\text{Py})_2$, $\text{PdCl}_2(3\text{-ClPy})_2$, których struktury były wyznaczone w przeszłości, uzyskano obszerny materiał badawczy. Zaobserwowano, że we wszystkich kompleksach atom Pd(II) koordynuje dwa atomy azotu pierścieni pirydynowych oraz dwa ligandy chlorowe w pozycji *trans*, wykazując strukturę płaską kwadratową. W zależności od pozycji oraz liczby grup $-\text{CH}_3$ lub atomów $-\text{Cl}$ w pierścieniu pirydyny rozmieszczenie metylowych / chlorowych podstawników w pierścieniach pirydyny jest *cis* albo *trans* względem Pd(II) . Kolejną obserwacją jest wzrost długości wiązań Pd-N oraz zwiększenie wartości kątów C-N-Pd , gdy w pozycji *orto* pierścienia pirydyny zostaje wprowadzony podstawnik. Ponadto, w kompleksach zawierających ligandy podstawione w pozycji *orto*, płaszczyzna pierścieni jest prawie prostopadła do płaszczyzny koordynacji.

Podczas szczegółowego rozważania struktury dla całej serii badanych kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ zaobserwowano niewielkie zmniejszenie długości wiązania Pd-N w kompleksach z chloropirydynami w porównaniu do związków PdCl_2 z metylopirydynami, jednak wielkość tego efektu nie jest wystarczająca do twierdzenia, że długość wiązania Pd-N jest silnie skorelowana z zasadowością ligandów X_nPy .

Kolejny etap pracy obejmował badania spektroskopowe. Otrzymano i porównano widma UV-Vis ligandów X_nPy oraz odpowiadających im kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$. Poszukiwano wpływu podstawnika w pierścieniu pirydyny na energię przejść elektronowych zarówno w ligandach jak i w kompleksach, próbowano również ustalić, czy istnieje korelacja między energią tych przejść elektronowych a zasadowością ligandów X_nPy oraz aktywnością katalityczną kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$. Ten etap badań zaowocował szeregiem obserwacji, które zinterpretowano z pomocą obliczeń teoretycznych. W widmach pirydyny oraz jej pochodnych występuje intensywne pasmo (250 – 280 nm) pochodzące od przejść elektronowych $\pi-\pi^*$, któremu towarzyszy pasmo mniej intensywne, pochodzące od przejść elektronowych $n-\pi^*$. Energia tych przejść zależy zarówno od natury podstawnika jak i jego pozycji w pierścieniu pirydyny, co jest zgodne z rezultatami otrzymanymi przez innych badaczy. Jednak nie zaobserwowano ani bezpośredniej zależności między zasadowością ligandów X_nPy a energią przejść elektronowych, ani korelacji między energią przejść elektronowych a aktywnością katalityczną kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$. Stwierdzono, że długość fali odpowiadająca maksimum absorpcji poszczególnych pasm, λ_{maks} , wzrasta dla monopodstawionych pochodnych pirydyny w szeregu:



natomiast dla dipodstawionych pochodnych wartości λ_{maks} wzrastają następująco:



Struktura widm elektronowych ligandów X_nPy różni się od struktury widm kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$. Gdy pochodne pirydynowe wchodzi w skład kompleksów, następuje przesunięcie hipsochromowe pasm $\pi-\pi^*$. Konsekwencją obecności atomu centralnego Pd w kompleksie jest pojawienie się dwóch nowych pasm w zakresie 300 - 400 nm, pochodzących od przejść $d\pi-\pi^*$ (intensywność tych pasm jest niższa niż pasm $\pi-\pi^*$). Obecność dwóch pasm pochodzących od przejść $d\pi-\pi^*$ jest charakterystyczna dla kompleksów o strukturze płaskiej kwadratowej i jest to istotny argument potwierdzający strukturę przestrzenną kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$.

Wygenerowane za pomocą Zależnej od Czasu Teorii Funkcjonału Gęstości (TDDFT) widma UV-Vis są zgodne z widmami eksperymentalnymi. Stwierdzono, że na widmach kompleksów występują pasma pochodzące od przejść wewnątrz ligandów (ligand→ligand, LL) $\pi-\pi^*$ i $n-\pi^*$ oraz pasma związane z przeniesieniem ładunku między metalem a ligandem. Po raz pierwszy udowodniono, że obserwowane na zarejestrowanych w roztworze widmach UV-Vis kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ przejścia $d\pi-\pi^*$ pochodzą od przeniesienia ładunku z metalu na ligand: MLCT ($\text{Pd}\rightarrow\text{XPy}$) i są poprzedzone przeniesieniem ładunku między chlorem a palladem, $\text{Cl}\rightarrow\text{Pd}$.

Kontynuacją badań dotyczących wpływu podstawników w pierścieniu X_nPy na właściwości związków $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ było określenie trwałości termicznej oraz mechanizmu rozkładu serii kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$. W tym celu przeprowadzono pomiary za pomocą TG, DSC oraz dyfrakcji rentgenowskiej. Uzyskane wyniki wskazują, że rozkład wszystkich kompleksów zawierających ligandy Me_nPy prowadzi do powstania mieszaniny PdCl_2 i metalicznego Pd. Natomiast rozkład termiczny kompleksów zawierających ligandy Cl_nPy zależy od pozycji podstawnika: kompleksy z ligandami 3-chloropirydynowymi rozkładają się do mieszaniny PdCl_2 i metalicznego Pd, podczas gdy kompleksy z ligandami 2-chloropirydynowymi rozkładają się do związków palladoorganicznych. Podstawniki elektronoakceptorowe w pierścieniu pirydyny obniżają temperaturę początku rozkładu danego kompleksu, natomiast podstawniki elektronodonorowe zwiększają trwałość kompleksów. Takie rezultaty są zgodne z danymi literaturowymi, z których wynika, że wraz ze wzrostem zasadowości ligandów wzrasta siła wiązania metal-ligand. Zaobserwowano również ogólną tendencję obniżania energii aktywacji rozkładu $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ wraz z obniżaniem zasadowości ligandów X_nPy .

Po przeprowadzeniu charakterystyki właściwości fizykochemicznych kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$, związki te zostały zastosowane jako katalizatory w reakcjach karbonylowania nitrobenzenu i aniliny. Celem badań było uzyskanie informacji o tym, jak zmiana struktury, właściwości elektronowych oraz trwałości termicznej ligandów X_nPy wpływa na aktywność katalityczną kompleksów oraz na mechanizm procesów katalitycznych. Pomiary aktywności katalitycznej kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ rozpoczęto od zastosowania szeregu związków $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ w reakcji karbonylowania nitrobenzenu (NB) do N-fenylkarbaminianu etylu (FKE). Zaobserwowano następujące zależności między aktywnością kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ a ich strukturą i właściwościami elektronowymi ligandów X_nPy : (i) wraz ze wzrostem zasadowości ligandów X_nPy następuje wzrost wydajności FKE i konwersji NB, (ii) kompleksy z ligandami podstawionymi w pozycji *orto* są mniej aktywnymi katalizatorami

reakcji NB→FKE, niż wynikałoby to z zasadowości ligandów 2- X_n Py, (iii) wzrost gęstości elektronowej w centrum reakcji zwiększa szybkość najwolniejszego etapu, którym jest przeniesienie elektronu z atomu palladu na nitrobenzen. Zaproponowano, że redukcja nitrobenzenu (przeniesienie elektronu z atomu metalu na NB) przebiega w obecności Pd(0) a rolą ligandów X_n Py jest utrzymywanie Pd(0) w środowisku reakcji i zapobieganie wytrącaniu nieaktywnej czerni palladowej. Najwyższą wartość TOF = 429 mmol mmol⁻¹ h⁻¹ odnotowano dla kompleksu PdCl₂(4-MePy)₂.

W kolejnej fazie badań zaproponowano mechanizm karbonylowania. Etapem inicjującym proces karbonylowania jest redukcja NB za pomocą etanolu bądź śladowych ilości wody do aniliny, która ulega karbonylowaniu. Postanowiono zatem wprowadzić anilinę do środowiska reakcji (czyli wyeliminowano pierwszy, inicjujący etap) i określić wpływ struktury i właściwości elektronowych ligandów X_n Py na mechanizm tego zmodyfikowanego procesu. Przeprowadzono serię eksperymentów mierząc konwersję NB, wydajność FKE oraz TOF dla różnych kompleksów PdCl₂(X_n Py)₂, otrzymując podobne korelacje jak dla procesu karbonylowania NB. Świadczy to o tym, że obydwa procesy (karbonylowanie NB oraz mieszaniny NB/AN) przebiegają według tego samego mechanizmu. Wprowadzenie aniliny do środowiska reakcji zwiększa szybkość procesu karbonylowania, o czym świadczą wyższe wartości TOF odnotowane w reakcji karbonylowania mieszaniny NB/AN niż w procesie karbonylowania samego NB. Najbardziej aktywny w tej reakcji (podobnie jak w karbonylowaniu NB) był kompleks PdCl₂(4-MePy)₂, dla którego TOF = 482 mmol mmol⁻¹ h⁻¹.

Redukcja NB do AN jest etapem inicjującym reakcję karbonylowania nitrobenzenu do FKE, ale jest to także proces o potencjalnym znaczeniu gospodarczym. Dlatego wiedza o zależnościach między strukturą modelowych związków koordynacyjnych a ich aktywnością katalityczną może być kluczowym elementem podczas projektowania aktywnych i selektywnych katalizatorów. W celu dokładnego zbadania wpływu podstawników w pierścieniu pirydyny na przebieg redukcji NB do AN mieszaniną CO/H₂O, przeprowadzono szereg eksperymentów, w których kompleksy PdCl₂(X_n Py)₂ zastosowano jako katalizatory tej reakcji. Badania aktywności katalitycznej kompleksów PdCl₂(X_n Py)₂ w redukcji NB do AN za pomocą CO/H₂O prowadzono dla optymalnego - ustalonego w trakcie tej pracy - stosunku H₂O:NB jest 1. Wpływ zasadowości ligandów X_n Py na stopień konwersji NB podczas redukcji NB do AN jest przeciwny niż dla karbonylowania NB do FKE i stwierdzono, że redukcja nitrobenzenu przebiega według innego mechanizmu niż jego

karbonylowanie. Taki wniosek potwierdzają różne znaki parametrów ρ (ujemny/dodatni) wyznaczonych z równania typu Hammetta dla obydwu procesów.

Uzyskane wyniki dotyczące redukcji NB do AN w obecności kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ porównano z rezultatami otrzymanymi podczas wcześniejszych badań, redukcji NB do AN w obecności mieszaniny PdCl_2 i Py. Wykazano, że po wprowadzeniu ligandów X_nPy do strefy koordynacyjnej palladu inny etap zaczyna determinować szybkość całego procesu.

Badania dotyczące karbonylowania NB oraz mieszaniny NB/AN prowadzą do wniosku, że karbonylowanie NB to w rzeczywistości karbonylowanie aniliny w obecności nitrobenzenu jako utleniacza a kompleksy $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ są efektywnymi katalizatorami tego procesu. Postanowiono zbadać jak zamiana nitrobenzenu na inny utleniacz wpłynie na aktywność katalizatora i przeprowadzono karbonylowanie aniliny do N-fenylokarbaminianu etylu w obecności tlenu cząsteczkowego zamiast NB. Uzyskane wyniki prowadzą do następujących obserwacji: (i) gdy utleniaczem jest NB, to wraz ze wzrostem zasadowości ligandów X_nPy następuje wzrost aktywności katalitycznej (mierzonej jako wydajność FKE i stopień konwersji AN), natomiast przy użyciu tlenu molekularnego wraz ze wzrostem zasadowości ligandów następuje spadek aktywności katalizatora, (ii) dla procesów z udziałem tlenu molekularnego zawada steryczna w ligandach X_nPy przyspiesza proces, przeciwnie niż to jest obserwowane w obecności NB, (iii) dodatnia wartość parametru reakcji (ρ) jest przesłanką do twierdzenia, że najwolniejszy etap procesu karbonylowania AN za pomocą CO/O_2 jest przyspieszany przez obniżenie gęstości elektronowej w centrum reakcji (przeciwnie niż to było obserwowane w karbonylowaniu AN/NB). Powyższe wyniki wskazują, że od rodzaju zastosowanego utleniacza zależy, który etap jest etapem determinującym szybkość procesu karbonylowania aromatycznych amin. W obydwu procesach kompleksy $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ wykazują różną selektywność, są one selektywnymi katalizatorami karbonylowania AN w obecności NB, natomiast zastosowanie tlenu molekularnego jako utleniacza spowoduje wyraźny spadek selektywności karbonylowania AN za pomocą mieszaniny CO/O_2 . Po raz pierwszy zidentyfikowano najważniejsze produkty uboczne powstające w tym ostatnim procesie prowadzonym wobec układu $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2/\text{Fe/I}_2/\text{X}_n\text{Py}$. Produktami tymi są: N-etyloanilina, 2-metylochinolina, polianilina i CO_2 . Przeprowadzono również optymalizację warunków prowadzenia procesu, co doprowadziło do osiągnięcia zadowalającej wydajności reakcji oraz wysokiej selektywności katalizatora względem produktu głównego. Zastosowanie kompleksów $\text{PdCl}_2(2\text{-ClPy})_2$ i $\text{PdCl}_2(2,4\text{-Cl}_2\text{Py})_2$ jako katalizatorów karbonylowania AN mieszaniną CO/O_2

w zoptymalizowanych warunkach umożliwiło uzyskanie wartości TOF równych odpowiednio 685 i 723 mmol mmol⁻¹ h⁻¹, są to wysokie wartości w porównaniu do wartości TOF charakterystycznych dla katalizatorów reakcji karbonylowania amin opisanych w literaturze.

Głównym celem pracy było badanie aktywności katalitycznej kompleksów palladu, jednak równie interesującym aspektem badawczym jest poszukiwane zależności między strukturą związku koordynacyjnego a jego cytotoksycznością. Aktywność cytotoksyczną kompleksów PdCl₂(X_nPy)₂ zbadano na trzech liniach komórkowych: linii komórkowej ludzkiego raka piersi MCF-7, linii komórkowej ludzkiego raka prostaty PC3 i linii limfoblastoidów białaczki ludzkiej CCRF SB. Niska rozpuszczalność kompleksów PdCl₂(X_nPy)₂ pozwoliła na ograniczone porównanie aktywności cytotoksycznej PdCl₂(X_nPy)₂ z cytotoksycznością cisplatyny, ale nawet dla niskich stężeń kompleksów (mniejszych od IC₅₀) uzyskano interesujące rezultaty. Zaobserwowano, że związki PdCl₂ z monopodstawionymi pochodnymi pirydyny, PdCl₂(XPy)₂, są aktywne wobec innych linii komórkowych w porównaniu do kompleksów PdCl₂(X₂Py)₂. W niskich stężeniach zarówno kompleksy z mono- jak i z dipodstawionymi pochodnymi pirydyny wykazują wyższą aktywność biologiczną wobec wybranych linii komórkowych niż *cis*-DDP.

Ponieważ nie zaobserwowano bezpośredniej korelacji między strukturą ligandu X_nPy a aktywnością cytotoksyczną kompleksu PdCl₂(X_nPy)₂, podjęto próbę skorelowania aktywności kompleksów PdCl₂(X_nPy)₂ z termodynamiką i kinetyką reakcji hydrolizy tych związków, co umożliwiło zinterpretowanie i wyjaśnienie rezultatów uzyskanych w trakcie badań eksperymentalnych. Z przeprowadzonych obliczeń wynika, że różnica między energią kompleksu PdCl₂(X_nPy)₂ a jego zhydrolizowaną formą [PdCl(H₂O)(X_nPy)₂]⁺ oraz energia aktywacji reakcji hydrolizy rosną w następującym szeregu:



Obliczone różnice wartości parametrów termodynamicznych oraz kinetycznych procesu hydrolizy korelują z różnicami aktywności cytotoksycznej poszczególnych kompleksów uzyskanymi eksperymentalnie. Zasugerowano zatem, że częściową przyczyną różnej aktywności biologicznej związków PdCl₂(X_nPy)₂ może być różna podatność kompleksów na hydrolizę - różnice w szybkości hydrolizy kompleksu mogą wiązać się z możliwością oddziaływania z biocząsteczkami w różnych przedziałach czasowych.

WNIOSKI KOŃCOWE

Rezultaty badań pozwalają na sformułowanie następujących wniosków końcowych.

1. Zasadowość i nukleofilowość pochodnych pirydyny zależą od rodzaju i pozycji podstawnika w pierścieniu aromatycznym i maleją w następującym szeregu:

2,6-Me₂Py(**najsilniejsza zasada**)>2,4-Me₂Py>3,5-Me₂Py≈4-MePy>2-MePy>3-MePy
>**pirydyna** >3-ClPy >2-ClPy >2,4-Cl₂Py >3,5-Cl₂Py >2,6Cl₂Py (**najsilniejszy kwas**).

Obecność podstawnika metylowego w pierścieniu aromatycznym poprzez zwiększanie gęstości elektronowej na atomie azotu powoduje wzrost mocy elektronodorowej ligandów X_nPy w porównaniu do niepodstawionej Py. W efekcie, mono- i dimetyłowe pochodne pirydyny są silniejszymi ligandami N-donorowymi niż pirydyna i jej chlorowe pochodne dzięki zwiększeniu gęstości elektronowej na atomie centralnym.

2. Struktura kompleksów PdCl₂(X_nPy)₂ zależy od rodzaju i pozycji podstawnika w pierścieniu aromatycznym, o czym świadczą zaobserwowane różnice w wartościach kątów, rozmieszczeniu podstawników względem atomu palladu, ułożeniu płaszczyzn zawierających pierścienie aromatyczne ligandów oraz długościach wiązań.
3. Widma UV-Vis kompleksów PdCl₂(X_nPy)₂ charakteryzują się występowaniem pasm pochodzących od przejść wewnątrz ligandów $\pi-\pi^*$ i $n-\pi^*$ (ligand→ligand) oraz pasm $d\pi-\pi^*$ pochodzących od przeniesienia ładunku z metalu na ligand (Pd→X_nPy). Energia tych przejść zależy zarówno od natury podstawnika jak i jego pozycji w pierścieniu pirydyny, jednak nie ma bezpośredniej zależności między zasadowością ligandów X_nPy a energią przejść elektronowych.
4. Podstawniki elektronoakceptorowe w pierścieniu pirydyny obniżają trwałość termiczną kompleksów PdCl₂(X_nPy)₂, podczas gdy podstawniki elektronodonorowe zwiększają trwałość tych kompleksów.
5. Rozkład kompleksów Pd(II) z Me_nPy prowadzi do powstania mieszaniny PdCl₂ i metalicznego Pd. Natomiast rozkład kompleksów PdCl₂(Cl_nPy)₂ zależy od pozycji podstawnika: kompleksy z ligandami 3-chloropirydynowymi rozkładają się dając mieszaninę PdCl₂ i metalicznego Pd, podczas gdy kompleksy palladu(II) z ligandami 2-chloropirydynowymi rozkładają się do palladooorganicznych produktów. Zaproponowano mechanizm rozkładu termicznego kompleksów PdCl₂(Me_nPy)₂ oraz PdCl₂(2-Cl_nPy)₂.
6. Wzrost zasadowości ligandów w kompleksach PdCl₂(X_nPy)₂ powoduje wzrost konwersji nitrobenzenu i wydajności otrzymywania N-fenylokarbaminianu etylu podczas

karbonylowania nitrobenzenu do N-fenylokarbaminianu etylu. Zawada steryczna w postaci podstawników w pozycji *orto* obniża wartości konwersji oraz wydajności. Najwolniejszym etapem procesu karbonylowania nitrobenzenu do N-fenylokarbaminianu etylu jest przeniesienie elektronu z atomu Pd(0) na nitrobenzen. Pd(0) jest utrzymywany w środowisku reakcji dzięki ligandom X_nPy , które zapobiegają wytrącaniu się nieaktywnej czerni palladowej.

7. Struktura ligandów X_nPy ma podobny wpływ na aktywność katalityczną kompleksów $PdCl_2(X_nPy)_2$ w procesie karbonylowania nitrobenzenu jak w procesie karbonylowania mieszaniny nitrobenzen/anilina. Świadczy to o tym, że obydwie reakcje przebiegają według tego samego mechanizmu.
8. Wpływ zasadowości ligandów X_nPy na stopień konwersji nitrobenzenu podczas redukcji nitrobenzenu do aniliny jest inny niż ten, który zaobserwowano podczas karbonylowania nitrobenzenu do N-fenylokarbaminianu etylu, co świadczy o innym mechanizmie redukcji nitrobenzen \rightarrow anilina mieszaniną CO/H₂O.
9. Zamiana nitrobenzenu na inny utleniacz (tlen molekularny) powoduje, że najwolniejszy etap karbonylowania aniliny mieszaniną CO/O₂ jest przyspieszany przez obniżenie gęstości elektronowej w centrum reakcji (przeciwnie niż to było obserwowane w karbonylowaniu anilina/nitrobenzen). Takie wyniki wskazują, że od rodzaju zastosowanego utleniacza zależy mechanizm procesu karbonylowania aniliny.
10. Osiągnięciem tej pracy jest wykazanie istotnego wpływu podstawników w pierścieniu pirydyny na aktywność katalityczną kompleksów $PdCl_2(X_nPy)_2$ i opracowanie efektywnych katalizatorów dla reakcji karbonylowania nitrobenzenu i aniliny. Odnotowano wysokie wartości TOF, które w zależności od struktury kompleksów oraz od rodzaju reakcji wynoszą: 429 mmol mmol⁻¹ h⁻¹ dla $PdCl_2(4-MePy)_2$ w reakcji karbonylowania nitrobenzenu do N-fenylokarbaminianu etylu, 482 mmol mmol⁻¹ h⁻¹ dla tego samego kompleksu w reakcji karbonylowania mieszaniny nitrobenzen/anilina, 593 mmol mmol⁻¹ h⁻¹ dla $PdCl_2(3,5-Cl_2Py)_2$ w redukcji nitrobenzenu do aniliny mieszaniną CO/H₂O, 685 mmol mmol⁻¹ h⁻¹ dla $PdCl_2(2-ClPy)_2$ oraz 723 mmol mmol⁻¹ h⁻¹ dla $PdCl_2(2,4-Cl_2Py)_2$ w karbonylowaniu aniliny do N,N'-difenylomocznika mieszaniną CO/O₂.
11. Zaproponowano mechanizmy: (i) karbonylowania nitrobenzenu do N-fenylokarbaminianu etylu za pomocą CO, (ii) redukcji nitrobenzenu do aniliny mieszaniną CO/H₂O, oraz (iii) karbonylowania aniliny do N,N'-difenylomocznika przy użyciu CO/O₂ w obecności układu katalitycznego $PdCl_2(X_nPy)_2/Fe/I_2/X_nPy$.

12. Kompleksy palladu(II) mają potencjalne zastosowanie w terapiach antynowotworowych. Cytotoksyczność analizowanych kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ względem linii komórkowych ludzkiego raka piersi (MCF-7), ludzkiego raka prostaty (PC-3) oraz limfoblastoidów białaczki ludzkiej (CCRF) zależy od szybkości ich hydrolizy, na co wskazują wyniki obliczeń oraz dane eksperymentalne.

Wyniki pracy zostały zaprezentowane na 15 konferencjach krajowych oraz zagranicznych zarówno w formie plakatów jak i doniesień ustnych oraz opublikowane w dwóch artykułach:

A. Krogul, J. Supińska, G. Litwinienko "Catalytic activity of PdCl_2 complexes with pyridines in nitrobenzene carbonylation", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 337 (2011), 9 -16.

A. Krogul, J. Cędrowski, K. Wiktorska, W. Ozimiński, J. Skupińska, G. Litwinienko "Crystal structure, electronic properties and cytotoxic activity of palladium chloride complexes with monosubstituted pyridine", *Dalton Transactions*, 41 (2012) 658-666.

Rezultaty dotyczące rozkładu termicznego kompleksów $\text{PdCl}_2(\text{X}_n\text{Py})_2$ oraz ich cytotoksyczności względem linii komórkowych MCF-7, PC-3 i CCRF zostaną włączone do kolejnych manuskryptów, które są obecnie w przygotowaniu.

WYKAZ WAŻNIEJSZYCH SKRÓTÓW I SYMBOLI STOSOWANYCH W PRACY

AN	anilina
bpy	2,2'-bipirydyna
<i>cis</i> -DDP	<i>cis</i> -diaminadichloroplatyna(II), cisplatyna
COD	1,5-cyklooktadien
DFM	N,N'-difenylomocznik
dppe	1,2-bis(difenylfosfino)etan
DSC	skaningowa kalorymetria różnicowa
DTA	różnicowa analiza termiczna
fen	1,10-fenantrolina
FKE	N-fenylkarbaminian etylu
5-Fu	5-fluorouracyl
LMCT	ang. <i>Ligand-Metal-Charge-Transfer</i>
MDI	4,4'-metylenodiizocyjanian
MLCT	ang. <i>Metal-Ligand-Charge-Transfer</i>
NB	nitrobenzen
QSAR	ang. <i>Quantitative Structure-Activity Relationships</i>
PPh ₃	trifenylfosfina
ppy	2-fenylpirydyna
TDI	2,4-toluenodiizocyjanianu
TGA	analiza termograwimetryczna
TON	liczba cykli katalitycznych, ang. <i>Turnover number</i>
TOF	częstotliwość cykli katalitycznych, ang. <i>Turnover frequency</i>
tpy	2-(2'-tienylo)pirydyna
<i>trans</i> -DDP	<i>trans</i> -diaminadichloroplatyna(II), transplatyna
Py	pirydyna
X _n Py	pochodne pirydyny, gdzie: X= CH ₃ , Cl; n = 0-2
2-ClPy	2-chloropirydyna
3-ClPy	3-chloropirydyna
2,6-Cl ₂ Py	2,6-dichloropirydyna
2,4-Cl ₂ Py	2,4-dichloropirydyna
3,5-Cl ₂ Py	3,5-dichloropirydyna
2-MePy	2-metylopirydyna
3-MePy	3-metylopirydyna
4-MePy	4-metylopirydyna
2,6-Me ₂ Py	2,6-dimetylopirydyna
2,4-Me ₂ Py	2,4-dimetylopirydyna
3,5-Me ₂ Py	3,5-dimetylopirydyna
4-pik	4-pikolina, 4-metylopirydyna
WGSR	konwersja tlenku węgla parą wodną, ang. <i>Water-Gas Shift Reaction</i>

SPIS LITERATURY

- [1] B. Milani, A. Scarel, E. Zangrando, G. Mestroni, C. Carfagna, B. Binotti, *Inorg. Chim. Acta*, 350 (2003) 592.
- [2] A. Aeby, A. Gsponer, G. Consiglio, *J. Am. Chem. Soc.*, 120 (1998) 11000.
- [3] G. R. Owen, H. A. Burkill, R. Vilar, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Organomet. Chem.*, 690 (2005) 5113.
- [4] K. C. Gupta, A. K. Sutar, *Coord. Chem. Rev.*, 252 (2008) 1420.
- [5] Q. Yang, A. Robertson, H. Alper, *Org. Lett.*, 10 (2008) 5079.
- [6] I. Omae, *Coord. Chem. Rev.*, 255 (2011) 139.
- [7] M. Tafesh, J. Weiguny, *Chem. Rev.*, 96 (1996) 2035.
- [8] F. Ragaini, S. Cenini, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 109 (1996) 1
- [9] F. Paul, *Coord. Chem. Rev.*, 203 (2000) 269.
- [10] A. Kilic, D. Kilinc, E. Tas, I. Yilmaz, M. Durgun, I. Ozdemir, S. Yasar, *J. Organomet. Chem.*, 695 (2010) 697.
- [11] C. Y. Liao, K. T. Chan, J. Y. Zeng, C. H. Hu, C. Y. Tu, H. M. Lee, *Organometallics*, 26 (2007) 1692.
- [12] F. Ragaini, S. Cenini, E. Gallo, A. Caselli, S. Fantauzzi, *Curr. Org. Chem.*, 10 (2006) 1479.
- [13] F. Ragaini, S. Cenini, D. Brignoli, M. Gasperini, E. Gallo, *J. Org. Chem.*, 68 (2003) 460.
- [14] M. Gasperini, F. Ragaini, S. Cenini, E. Gallo, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 204–205 (2003) 107.
- [15] T. L. Scott, B. C. G. Söderberg, *Tetrahedron*, 59 (2003) 6323.
- [16] R. Santi, A.M. Romano, P. Panella, G. Mestroni, A. S. O. Santi, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 144 (1999) 41.
- [17] B. Chen, S. S. C. Chuang, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 195 (2003) 37.
- [18] F. Ragaini, *Dalton Trans.*, (2009) 6251.
- [19] P. J. Giannoccaro, *J. Organomet. Chem.*, 470 (1994) 249.
- [20] D. J. Diaz, A. K. Darko, L. McElwee-White, *Eur. J. Org. Chem.*, 27 (2007) 4453.
- [21] I. Chiarotto, M. Feroci, *J. Org. Chem.*, 68 (2003) 7137.
- [22] S. B. Halligudi, R. V. Chaudhari, L. K. Doraiswamy, *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.*, 23 (1984) 794.
- [23] S. B. Halligudi, K. N. Bhatt, N. H. Khan, R. I. Kurashy, K. Venkatsubramanian, *Polyhedron*, 15 (1996) 2093.
- [24] B. K. Nefedov, V. I. Manov-Yuvenskii, *Izv. Akad. Nauk SSSR*, 3 (1979) 585.
- [25] M. R. Didgikar, D. Roy, S. P. Gupte, S. S. Joshi, R. V. Chaudhari, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 49 (2010) 1027.
- [26] N. Kumari, M. Sharma, P. Das, D. K. Dutta, *Appl. Organomet. Chem.*, 16 (2002) 258.
- [27] L. Pazderski, E. Szlyk, J. Sitkowski, B. Kamieński, L. Kozerski, J. Tousek, R. Marek, *Magn. Reson. Chem.*, 44 (2006) 163.
- [28] A. L. Lapidus, S. D. Pirozkov, A. R. Tumanova, A. V. Dolidze, A. M. Yuhimenko, *Izv. Akad. Nauk SSSR*, 8 (1991) 1885.
- [29] P. Wehman, V. E. Kaasjager, W. G. J. de Lange, F. Hartl, P. C. J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, *Organometallics*, 14 (1995) 3751.
- [30] T. M. Klapötke, K. Polborn, T. Z. Schütt, *Anorg. Allg. Chem.*, 626 (2000) 1444.
- [31] P. Wehman, L. Borst, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 112 (1996) 23.
- [32] B. A. Steinhoff, I. A. Guzei, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.*, 126 (2004) 11268.

- [33] M. Gasperini, F. Ragaini, C. Cazzaniga, S. Cenini, *Adv. Synth. Catal.*, 347 (2005) 105.
- [34] A. V. Chuchuryukin, P. A. Chase, A. M. Mills, M. Lutz, A. L. Spek, G. P. M. van Klink, G. van Koten, *Inorg. Chem.*, 45 (2006) 2045.
- [35] D. Jaganyi, F. Tiba, O. Q. Munro, B. Petrović, Ž. D. Bugarčić, *Dalton Trans.*, (2006) 2943.
- [36] B. A. Blight, J. A. Wisner, M. C. Jennings, *Inorg. Chem.*, 48 (2009) 1920.
- [37] F. Huq, H. Tayyem, P. Beale, J. Q. Yu, *J. Inorg. Biochem.*, 101 (2007) 30.
- [38] C. J. Jones, J. R. Thornback, *Medicinal Applications of Coordination Chemistry*, Wiley, Cambridge UK, 2007.
- [39] F. Ferretti, F. Ragaini, R. Lariccia, E. Gallo, S. Cenini, *Organometallics*, 29 (2010) 1465.
- [40] J. Shorter, *Analiza korelacyjna w chemii organicznej: Wstęp do liniowych zależności energii swobodnej*, Oxford University Press, 1973.
- [41] E. Bolzacchini, S. Meinardi, M. Orlandi, B. Rindone, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 111 (1996) 281.
- [42] M. Bartolinp, J. Molina, M. C. Ortega, P. Sojo, A.J. Pardey, C. Longo, S. A. Moya, R. P. Feazell, *J. Chil. Chem. Soc.*, 52 (2007) 1254.
- [43] C. Linares, M. Mediavilla, A. J. Pardey, P. Baricelli, C. Longo-Pardey, S. A. Moya, *Catal. Lett.*, 50 (1998) 183.
- [44] A. J. Pardey, M. Fernandez, J. Alvarez, C. Urbina, D. Moronta, V. Leon, C. Longo, P. J. Baricelli, S. A. Moya, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 164 (2000) 225.
- [45] A. J. Pardey, M. Fernandez, C. Longo, E. Lujano, P. Baricelli, J. Guerrero, S. A. Moya, *React. Kinet. Catal. Lett.*, 65 (1998) 315.
- [46] B. K. Nefedov, V. I. Manov-Yuvenskii, *Russ. Chem. Rev.*, 50 (1981) 470.
- [47] P. O. Dunstan, *Thermochim. Acta*, 456 (2007) 32.
- [48] M. Pfeffer, P. Braunstein, J. Dehand, *Spectrochim. Acta*, 30 (1974) 331.
- [49] P. B. Viossat, *Acta Cryst. C*, 49 (1993) 84.
- [50] M. C. Biagini, M. Ferrari, M. Lanfranchi, L. Marchiò, M. A. Pellinghelli, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1999) 1575.
- [51] P. Losier, D. C. MacQuarrie, M. J. Zaworotko, *J. Chem. Cryst.*, 26 (1996) 301.
- [52] F. Zordan, L. Brammer, P. Sherwood, *J. Am. Chem. Soc.*, 127 (2005) 5979.
- [53] A. Bielański, *Podstawy chemii nieorganicznej*, Wydanie piąte, PWN, Warszawa, 2002.
- [54] C. N. R. Rao, *Spektroskopia elektronowa związków organicznych*, PWN, Warszawa, 1982.
- [55] W. Zieliński, A. Rajca, *Metody spektroskopowe i ich zastosowanie do identyfikacji związków organicznych*, WNT, Warszawa, 1995.
- [56] M. Ćurić, L. Tušek-Božić, P. Traldi, *Polyhedron*, 17 (1998) 531-539.
- [57] A. K. Mishra, S. B. Mishra, N. Manav, N. K. Kaushik, *J. Therm. Anal. Cal.*, 90 (2007) 509.
- [58] E. Guney, V. T. Yilmaz, C. Kazak, *Polyhedron*, 29 (2010) 1285.
- [59] A. R. Latham, V. C. Hascall, H. B. Gray, *Inorg. Chem.*, 4 (1965) 788.
- [60] P. M. Gidney, R. D. Gillard, B. T. Heaton, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1973) 132.
- [61] A. Bartecki, *Spektroskopia elektronowa związków nieorganicznych i kompleksowych*, PWN, Warszawa, 1971.
- [62] P. I. Kvam, M. V. Puzyk, V. S. Cotlyr, K. P. Balashev, J. Songstad, *J. Acta Chem. Scand.* 49 (1995) 645.
- [63] M. Maestri, D. Sandrini, V. Balzani, A. von Zalewsky, P. Jolliet, *Helv. Chim. Acta*, 71 (1988) 134.

- [64] Von C. K. Jorgensen, *Absorption Spectra and Chemical Bonding in Complexes*, Pergamon Press, Oxford, 1962.
- [65] Z. H. Zhang, X. H. Bu, Z. A. Zhu, Y. T. Chen, *Polyhedron*, 16 (1996) 2787.
- [66] S. S. Kandil, S. M. A. Katib, N. H. M. Yarkandi, *Trans. Met. Chem.*, 32 (2007) 791.
- [67] M. Lalia-Kantouri, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 82 (2005) 791.
- [68] A. V. G. Netto, R. C. G. Frem, A. E. Mauro, M. S. Crespi, H. E. Zorel Jr., *J. Therm. Anal. Calorim.*, 87 (2007) 789.
- [69] L. Tušek-Božić, M. Ćurić, P. Traldi, *Inorg. Chim. Acta*, 254 (1997) 49.
- [70] B. Neelam, M. R. Mannar, N. Fehmida, B. Alok, B. Sudha, A. Amir, *Eur. J. Med. Chem.*, 35 (2000) 481.
- [71] J. E. House Jr., M. J. Adams, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 32 (1970) 345.
- [72] J. E. House Jr., R. Farran, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 34 (1972) 1466.
- [73] W. W. Wendlandt, L. A. Funes, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 26 (1964) 1879.
- [74] A. S. Nobrega, J. G. Espinola, M. G. Fonseca, L. N. Arakaki, S. F. de Oliveira, *Thermochim. Acta*, 456 (2007) 102.
- [75] P. S. Lau, J. E. House Jr., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 36 (1974) 207.
- [76] J. R. Allan, D. H. Brown, R. H. Nuttall, D. W. A. Sharp, *Inorg. Nucl. Chem.*, 26 (1964) 1895.
- [77] G. Mestroni, A. Camus, G. Zassinovich, *Aspects of Homogeneous Catalysis*, Ed. Ugo, Reidel, Dordrecht, 4 (1981) 71.
- [78] J. Andraos, *Pure Appl. Chem.*, 84 (2012) 827.
- [79] A. Vavasori, L. Ronchin, *Pure Appl. Chem.*, 84 (2012) 473.
- [80] W. B. Hardy, R. P. Bennett, *Tetrahedron Lett.*, 11 (1967) 961.
- [81] V. D. Selivanov, I. I. Konstantinov, *Russ. J. Phys. Chem.*, 49 (1975) 620.
- [82] B. Elleuch, Y. B. Taarit, J. M. Basset, J. Kervennal, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 21 (1982) 687.
- [83] F. J. Weigert, *J. Org. Chem.*, 38 (1973) 1316.
- [84] V. I. Manov- Yuvenskii, B. K. Nefedov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser Khim.*, 6 (1984) 1352.
- [85] P. Braunstein, R. Bender, J. Kervennal, *Organometallics*, 1 (1982) 1236.
- [86] V. I. Mannov-Yuvenskii, A. L. Lapidus, K. B. Petrovskii, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 9 (1984) 1709.
- [87] S. P. Gupte, R. V. Chaudhari, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 34 (1986) 241.
- [88] Y. Takebayashi, K. Sue, S. Yoda, T. Furuya, K. Mae, *Chem. Eng. J.*, 180 (2012) 250.
- [89] S. Cenini, M. Pizzotti, C. Crotti, *Aspects of Homogeneous Catalysis*, Ed. Ugo, Reidel, Dordrecht, 6 (1988) 97.
- [90] S. Cenini, F. Ragaini, M. Porta, F. Mestroni, G. Mestroni, E. Alessio, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 64 (1991) 179.
- [91] T. Ikariya, *Catalysis*, 31 (1989), 271
- [92] B. K. Nefedov, V. I. Manov- Yuvenskii, L. V. Gorbunova, N. N. Vavilina, A. V. Smetanin, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser Khim.*, (1981) 205.
- [93] G. A. Razuvaev, B. K. Nefedov, V. I. Manov- Yuvenskii, L. V. Gorbunova, N. N. Vavilina, A. L. Chimishkyan, A. V. Smetanin, *Izv. Akad. Nauk SSSR. Ser Khim.*, (1978) 2567.
- [94] M. Roper, *Industrial Applications of Homogenous Catalysis*, Dordrecht, 1988.
- [95] F. Ragaini, C. Cognolato, M. Gasperini, S. Cenini, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42 (2003) 2886.
- [96] R. Santi, A. M. Romano, F. Panella, C. Santini, *J. Mol. Catal.*, 127 (1997) 95.
- [97] I. I. Moiseev, T. A. Stromnova, M. N. Vargaftik, S. T. Orlova, T. V. Chernysheva, I. P. Stolarov, *Catal. Today*, 51 (1999) 595.

- [98] P. Wehman, H. M. A. van Donge, A. Hagos, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Organomet. Chem.*, 535 (1997) 183.
- [99] F. Ragaini, S. Cenini, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 161 (2000) 31.
- [100] J. D. Gargulak, W. L. Gladfelter, *J. Am. Chem. Soc.*, 116 (1994) 3792.
- [101] E. Bolzacchini, R. Lucini, S. Meinardi, M. Orlandi, B. Rindone, *J. Mol. Catal.*, 110 (1996) 227.
- [102] F. Ragaini, E. Gallo, S. Cenini, *J. Organomet. Chem.*, 593-594 (2000) 109.
- [103] D. K. Mukherjee, C. R. Saha, *J. Mol. Catal.*, 193 (2003) 41.
- [104] T. Mizuno, H. Alper, *J. Mol. Catal.*, 121 (1997) 119.
- [105] Y. Watanabe, Y. Tsuji, N. Suzuki, *Chem. Lett.*, 11 (1982) 105.
- [106] H. Alper, K. E. Hashem, *J. Am. Chem. Soc.*, 103 (1981) 6514.
- [107] S. Cenini, C. Crotti, M. Pizzotti, F. Porta, *J. Org. Chem.*, 53 (1988) 1243.
- [108] L. Wehman, P. C. J. Borst, P. W. N. M. Kamer, van Leeuwen, *Chem. Ber.*, 130 (1997) 13.
- [109] S. B. Halligudi, N. H. Khan, R. I. Kurashy, E. Suresh, K. Venkatsubramanian, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 124 (1997) 147.
- [110] P. Leconte, F. Metz, A. Mortreux, J. A. Osborn, F. Paul, F. Petit, A. Pillot, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1990) 1616.
- [111] F. Paul, F. Fischer, P. Ochsenbein, J. Osborn, *Organometallics*, 17 (1998) 2199.
- [112] P. Wehman, G. C. Dol, E. Moorman, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics*, 13 (1994) 4856.
- [113] J. Skupińska, M. Karpińska, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 161 (2000) 69.
- [114] J. Skupińska, M. Karpińska, *Appl. Catal.*, 267 (2004) 59.
- [115] J. Skupińska, M. Karpińska, M. Ołowek, *Appl. Catal.*, 284 (2005) 147.
- [116] S. J. Skoog, J. P. Campbell, W. Gladfelter, *Organometallics*, 13 (1994) 4137.
- [117] S. J. Skoog, W. L. Gladfelter, *J. Am. Chem. Soc.*, 119 (1997) 11049.
- [118] M. M. Mdleleni, R. G. Rinker, P. C. Ford, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 204-205 (2003) 125.
- [119] A. J. Pardey, C. Longo, *Coord. Chem. Rev.*, 254 (2010) 254.
- [120] F. Ragaini, M. Gasperini, S. Cenini, L. Arnera, A. Caselli, P. Macchi, N. Casati, *Chem. Eur. J.*, 15 (2009) 8064.
- [121] E. Alessio, G. Mestroni, *J. Organomet. Chem.*, 291 (1985) 117.
- [122] V. L. K. Valli, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.*, 155 (1933) 3778.
- [123] B. M. Chaudhari, K. Koteswara, S. D. Pirozhkov, A. L. Lapidus, *J. Mol. Catal.*, 88 (1994) 23.
- [124] E. Alessio, G. Mestroni, *J. Mol. Catal.*, 26 (1984) 337.
- [125] E. Drent, *Pure Appl. Chem.*, 62 (1990) 661.
- [126] A. Bontempi, E. Alessio, G. Chanos, G. Mestroni, *J. Mol. Catal.*, 42 (1987) 67.
- [127] N. P. Reddy, A. M. Masdeu, B. E. Ali, H. Alper, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1994) 863.
- [128] Y. Izumi, Y. Satoh, K. Urabe, *Chem. Lett.*, 19 (1990) 795.
- [129] Y. Izumi, Y. Satoh, H. Kondoh, K. Urabe, *J. Mol. Catal.*, 72 (1990) 37.
- [130] R. A. Franz, F. Applegath, F. V. Morriss, F. Baiocchi, C. Bolze, *J. Org. Chem.*, 26 (1961) 3309.
- [131] N. Sonoda, T. Yasuhara, K. Kondo, T. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.*, 93 (1971) 6344.
- [132] S. M. Lee, N. S. Cho, K. D. Kim, J. S. Oh, C. W. Lee, J. S. Lee, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 73 (1992) 43.
- [133] K. D. Kim, S. M. Lee, N. S. Cho, *J. Mol. Catal.*, 75 (1992) L1-L6.
- [134] C. W. Lee, J. S. Lee, S. M. Lee, K. D. Kim, N. S. Cho, J. S. Oh, *J. Mol. Catal.*, 81 (1993) 17.

- [135] C. W. Lee, S. M. Lee, J. S. Oh, J. S. Lee, *Catal. Lett.*, 19 (1993) 217.
- [136] J. S. Lee, C. W. Lee, S. M. Lee, K. H. Park, *J. Mol. Catal.*, 61 (1990) L15-L18.
- [137] F. Feuer, R. S. Bartlett, B. F. Vincent Jr., R. S. Anderson, *J. Org. Chem.*, 30 (1965) 2880.
- [138] B. E. Berkman, *Przemysłowa synteza aromatycznych nitrozwiązków i amin*, Warszawa: NT, 1967.
- [139] A. V. Bulatov, M. V. Klyuev, M. L. Khidekel, *Kinet. Katal.*, 28 (1987) 263.
- [140] K. Nomura, *J. Mol. Catal.*, A, 95, 1995, 203.
- [141] K. Cann, T. Cole, W. Slegeir, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (1978) 3969.
- [142] S. Bhauduri, K. S. Gopalkrishnan, W. Clegg, P. G. Jones, G. M. Sheldrick, D. Stalke, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1984) 1765.
- [143] E. Alessio, G. Clauti, G. Mestroni, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 29 (1985) 77.
- [144] Y. Watanabe, Y. Tsuji, T. Ohsumi, R. Takeuchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 57 (1984) 2867.
- [145] E. F. V. Scriven, K. Turnbull, *Chem. Rev.*, 88 (1988) 297.
- [146] F. Ragaini, S. Cenini, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 105 (1996) 145.
- [147] K. Nomura, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 130 (1998) 1.
- [148] H. Alper, S. Amaratunga, *Tetrahedron Lett.*, 21 (1980) 2603.
- [149] C. Longo, J. Alvarez, M. Fernández, A. J. Pardey, S. A. Moya, P. Baricelli, M. M. Mdleleni, *Polyhedron*, 19 (2000) 487.
- [150] E. C. Baker, D. E. Hendriksen, R. Eisenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 1020.
- [151] F. Ragaini, S. Cenini, M. Gasperini, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 174 (2001) 51.
- [152] A. J. Pardey, P. C. Ford, *J. Mol. Catal.*, 53 (1989) 247.
- [153] A. J. Pardey, M. Fernández, M. Canestrari, P. Baricelli, E. Lujano, C. Longo, R. Sartori, S. A. Moya, *React. Kinet. Catal. Lett.*, 67 (1999) 325.
- [154] A. I. Minkov, N. K. Eremenko, S. E. Merkureva, O. A. Efimov, *Izv. Akad. Nauk SSSR*, 6 (1986) 1347.
- [155] A. M. Tafesh, M. Beller, *Tetrahedron Lett.*, 36 (1995) 9305.
- [156] F. M. Mei, L. J. Chen, G. X. Li, *Appl. Organomet. Chem.*, 24 (2010) 86.
- [157] K. Hiwatari, Y. Kayaki, K. Okita, T. Ukai, I. Shimazu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 77 (2004) 2237.
- [158] Y. Imada, Y. Mitsue, K. Ike, K. Washizuka, S. Murahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 69 (1996) 2079.
- [159] M. Karpińska, P. Baran, J. Skupińska, *Pol. J. Chem.*, 82 (2008) 1105.
- [160] F. Shi, Q. Zhang, Y. Gu, Y. Deng, *Adv. Synth. Catal.*, 347 (2005) 225.
- [161] I. Pri-Bar, J. Schwartz, *J. Org. Chem.*, 60 (1995) 8124.
- [162] A. Vavasori, L. Toniolo, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 151 (2000) 37.
- [163] J. Tsuji, N. Iwamoto, *Chem. Commun.*, 12 (1966) 380.
- [164] B. Gabriele, G. Salerno, R. Mancuso, M. Costa, *Chem. Commun.*, (2003) 486.
- [165] I. Pri-Bar, H. Alper, *Can. J. Chem.*, 68 (1990) 1544.
- [166] G. Liu, M. Hakimifard, M. Garland, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 168 (2001) 33.
- [167] G. L. Rempel, W. K. Teo, R. B. James, D. V. Plackett, *Adv. Chem. Ser.*, 132 (1974) 166.
- [168] G. Suss-Fink, M. Langenbahn, M. T. Jenke, *J. Organomet. Chem.*, 368 (1989) 103.
- [169] G. Jenner, G. Bitsi, E. Schleiffer, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 39 (1987) 233.
- [170] S. A. R. Mulla, C. V. Rode, A. A. Kelkar, S. P. Gupte, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 122 (1997) 103.
- [171] F. Shi, Q. Zhang, D. Yi, Y. Deng, *Chem. Eur. J.*, 11 (2005) 5279.
- [172] D. K. Mukherjee, C. R. Saha, *J. Catal.*, 210 (2002) 255.
- [173] A. Orejon, A. Castellanos, P. Salagre, S. Castillon, C. Claver, *Can. J. Chem.*, 83

- (2005) 764.
- [174] P. Enquist, P. Nilsson, J. Edin, M. Larhed, *Tetrahedron Lett.*, 46 (2005) 3335.
 - [175] Y. Li, W-X. Pan, W-T. Wong, *J. Cluster Scien.*, 13 (2002) 223.
 - [176] F. Shi, Y. Deng, C.K. Gong, C.K. Sima, H.Z. Yang, *Acta Chim. Sinica*, 59 (2001) 1330.
 - [177] K. T. Li, Y. J. Peng, *J. Catal.*, 143 (1993) 631.
 - [178] B. Chen, S. S. C. Chuang, *Green Chemistry*, 5 (2003) 484.
 - [179] J. E. McCusker, F. Qian, L. McElwee-White, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 159 (2000) 11.
 - [180] S. Fukuoka, M. Chono, M. Koho, *Chemtech.*, (1984) 670.
 - [181] S. P. Gupte, R. V. Chaudhari, *Ind. Chem. Res.*, 31 (1992) 2069.
 - [182] P. Toochinda, S. S. C. Chuang, *Ind. Chem. Res.*, 43 (2004) 1192.
 - [183] S. P. Gupte, R. V. Chaudhari, *J. Catal.*, 114 (1988) 246.
 - [184] Kanagasabapathy, A. Thangaraj, S. P. Gupte, R. V. Chaudhari, *Catal. Letters*, 25 (1994) 361.
 - [185] B. Gabriele, G. Salerno, R. Mancuso, M. Costa, *J. Org. Chem.*, 69 (2004) 4741.
 - [186] K. Orito, M. Miyazawa, T. Nakamura, A. Horibata, H. Ushito, H. Nagasaki, M. Yuguchi, S. Yamashita, T. Yamazaki, M. Tokuda, *J. Org. Chem.*, 71 (2006) 5951.
 - [187] M. R. Didgikar, S. S. Joshi, S. P. Gupte, M. M. Diwakar, R. M. Deshpadne, R. V. Chaudhari, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 334 (2011) 20.
 - [188] P. M. Maitlis, A. Haynes, B. R. James, M. Catellani, G. P. Chiusoli, *Dalton Trans.*, (2004) 3409.
 - [189] P. Giannoccaro, *J. Organomet. Chem.*, 336 (1987) 271.
 - [190] H. Alper, G. Vasapollo, F. W. Hartstock, M. Mlekuz, D. J. H. Smith, G. E. Morris, *Organometallics*, 6 (1987) 2391.
 - [191] H. Alper, F. W. Hartstock, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1985) 1141.
 - [192] B. Wan, S. Liao, D. Yu, *Appl. Catal. A.*, 183 (1999) 81.
 - [193] V. L. K. Valli, H. Alper, *Organometallics*, 14 (1995) 80.
 - [194] T. Welton, *Chem. Rev.*, 99 (1999) 2071.
 - [195] F. Shi, J. Peng, Y. Deng, *J. Catal.*, 219 (2003) 372.
 - [196] T. W. Leung, B. D. Dombek, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1992) 205.
 - [197] H. Z. Yang, Y. Q. Deng, F. Shi, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 176 (2001) 73.
 - [198] A. S. Abu-Surrah, M. Kettunem, *Curr. Med. Chem.*, 13 (2006) 1337.
 - [199] R. Silverman, *Chemia organiczna w projektowaniu leków*, WNT, Warszawa 2004.
 - [200] W. Janiec, *Kompedium farmakologii*, Wydanie II, Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie, 2006.
 - [201] S. S. Cohen, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 186 (1971) 292.
 - [202] J. M. Perez, M. A. Fuertes, C. Alonso, C. Navarro-Ranninger, *Crit. Rev. Oncol./Hematol.*, 35 (2000) 109.
 - [203] A. P. Neves, G. B. da Silva, M. D. Vargas, C. B. Pinheiro, L. do C. Visentin, J. D. B. M. Filho, A. J. Araujo, L. V. Costa-Lotufo, C. Pessoa, M. O. de Moraes, *Dalton Trans.*, (2010) 10203.
 - [204] M. A. Fuertes, C. Alonso, J. M. Pérez, *Chem. Rev.*, 103 (2003) 645.
 - [205] B. Rosenberg, L. VanCamp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature*, 222 (1969) 385.
 - [206] K. Malinowska, R. Modranka, J. Kędziora, *Pol. Merk. Lek.*, 135 (2007) 165.
 - [207] K. Malinowska, R. Modranka, K. Kubiak, M. Mrowicka, A. Klimczak, J. Kędziora, M. Rutkowski, *Pol. Merk. Lek.*, 151 (2009) 57.
 - [208] R. A. Michelin, P. Sgarbossa, S. Mazzega Sbovata, V. Gandin, C. Marzano, R. Bertani, *ChemMedChem*, 6 (2011) 1172.
 - [209] I. Kostova, I. Manolov, M. Karaivanova, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 334 (2001), 157

- [210] V. D. Karaivanova, I. Malonov, M. L. Minassyan, N. D. Danchev, S. M. Samurova, *Pharmazie*, 49 (1994) 856
- [211] A. Garoufis, S. K. Hadjikakou, N. Hadjiliadis, *Coord. Chem. Rev.*, 253 (2009) 1384.
- [212] C. Y. Shi, E. J. Gao, S. Ma, M. L. Wang, Q. T. Liu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20 (2010) 7250.
- [213] L. Yan, X. Wang, Y. Wang, Y. Zhang, Y. Li, Z. Guo, *J. Inorg. Biochem.*, 106 (2012) 46.
- [214] E. Budzisz, M. Małecka, I. P. Lorenz, P. Mayer, R. A. Kwiecień, P. Paneth, U. Krajewska, M. Rózsalski, *Inorg. Chem.*, 45 (2006) 9688.
- [215] E. Budzisz, M. Małecka, B. K. Keppler, V. B. Arion, G. Andrijewski, U. Krajewska, M. Rózsalski, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 23 (2007) 3728.
- [216] E. Guney, V. T. Yilmaz, F. Ari, O. Buyukgungor, E. Ulukaya, *Polyhedron*, 30 (2011) 114.
- [217] S. Halder, S. M. Peng, G. H. Lee, T. Chatterjee, A. Mukherjee, S. Dutta, U. Sanyal, S. Bhattacharya, *New. J. Chem.*, 32 (2008) 105.
- [218] A. Blight, J. A. Wisner, M. C. Jennings, *Inorg. Chem.*, 48 (2009) 1920
- [219] G. Zhao, H. Lin, Y. Ping, H. Sun, Sh. Zhu, S. Xuncheng, Y. Chen, *J. Inorg. Biochem.*, 73 (1999) 145
- [220] J. Reedijk, *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, 100 (2003) 3611
- [221] J. Quirante, D. Ruiz, A. Gonzalez, C. Lopez, M. Cascante, R. Cortes, R. Messeguer, C. Calvis, C. Baldoma, A. Pascual, Y. Guerardel, B. Pradines, M. Font-Bardia, T. Calvet, C. Biot, *J. Inorg. Biochem.*, 105 (2011) 1720.
- [222] I. Brudzinska, Y. Mikata, M. Obata, C. Ohtsuki, S. Yano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14 (2004) 2533.
- [223] J. M. Vujisić, M. Cvijović, C. N. Kaluderović, M. Milovanović, B. B. Zmejovski, V. Volarević, N. Arsenijević, T. J. Sabo, S. R. Trifunović, *Eur. J. Med. Chem.*, 45 (2010) 3601.
- [224] D. D. Zhang, L. X. Zhou, *Acta Phys. - Chim. Sin.*, 25 (2009) 2551.
- [225] J. Skupińska, M. Karpińska, M. Ołówek, T. Kasprzycka-Guttman, *Centr. Eur. J. Chem.*, 3 (2005) 28.
- [226] J. Skupińska, M. Karpińska, L. Wachowski, M. Hofman, *React. Kinet. Catal. Lett.*, 82 (2004) 311.
- [227] J. Skupińska, G. Smółka, *React. Kinet. Catal. Lett.*, 63 (1998) 313.
- [228] J. Skupińska, A. Żukowska, A. Chajawski, *Kinet. Catal. Lett.*, 72 (2001) 21.
- [229] A. Wawrzynow, L. Chmurzynski, *J. Chem. Thermodyn.*, 30 (1998) 713.
- [230] A. Borowiak-Resterna, J. Szymanowski, A. Voelkel, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 208 (1996) 75.
- [231] J. N. Li, Y. Fu, L. Liu, Q. X. Guo, *Tetrahedron*, 62 (2006) 11801.
- [232] A. Albert, E.P. Sergeant, *The Determination of Ionization Constants – Laboratory Manual*, Chapman and Hall, New York, 1984.
- [233] M. Musialik, R. Kuzmich, T. Pawlowski, G. Litwinienko, *J. Org. Chem.*, 74 (2009) 2699.
- [234] T. Ozawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 38 (1965) 1881.
- [235] T. Ozawa, *J. Therm. Anal.*, 2 (1970) 301.
- [236] J. H. Flynn, L. A. Wall, *J. Polym. Sci. B, Polym. Lett.*, 4 (1966) 323.
- [237] J. Minczewski, Z. Marczenko, *Chemia analityczna 2. Chemiczne metody analizy ilościowej*, PWN, Warszawa, 2001.
- [238] E. Guney, V. T. Yilmaz, C. Kazak, *Polyhedron*, 29 (2010) 1285.
- [239] F. Denizot, R. Lang, *J. Immunol. Methods*, 89 (1986) 271.
- [240] T. Mosmann, *J. Immunol. Methods*, 65 (1983) 55.

- [241] J. Krzysztoń-Russjan, I. Książek, E. Anuszevska, *Farm. Pol.*, 65 (2009) 395.
- [242] M. J. Frisch et al., GAUSSIAN 03, Revision E.01, Gaussian Inc., Wallingford, CT, 2004.
- [243] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98 (1993) 5648.
- [244] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.*, 98 (1994) 11623.
- [245] D. Andrae, U. Haussermann, M. Dolg., H. Stoll, H. Preuss., *Theor. Chim. Acta*, 77 (1990) 123.
- [246] W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* 56 (1972) 2257.
- [247] A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, 72 (1980) 5639.
- [248] R. E. Stratmann, G. E. Scuseria, M. J. Frisch, *J. Chem. Phys.*, 109 (1998) 8218.
- [249] N. M. O'Boyle, A. L. Tenderholt, K. M. Langner, *J. Comp. Chem.*, 29 (2008) 839.
- [250] ChemCraft visualization software, G.A. Zhurko, (www.chemcraftprog.com).
- [251] Gaussian 09, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [252] Z. D. Bugarcic, B. Petrovic, E. Zangrando, *Inorg. Chim. Acta*, 357 (2004) 2650.
- [253] K. Fukui, *Science*, 218 (1982) 747.
- [254] M. Berthelot, C. Laurence, M. Safar, F. Besseau, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, (1998) 283.
- [255] F. Halverson, R. C. Hirt, *J. Chem. Phys.*, 19 (1951) 711.
- [256] H. C. Brown, X. R. Mihm, *J. Am. Chem. Soc.*, 77 (1955) 1723.
- [257] H. C. Brown, D. H. McDaniel, *J. Am. Chem. Soc.*, 77 (1955) 3752.
- [258] A. Albert, A. i Barlin, G. B. *J. Chem. Soc.*, (1959) 2384.
- [259] T. Handa, Y. Utena, H. Yajima, T. Ishii, *J. Phys. Chem.*, 90 (1986) 2589.
- [260] J. H. Rush, H. Sponer, *J. Chem. Phys.*, 20 (1952) 1847.
- [261] I. Serrano, X. Sala, E. Plantalech, M. Rodriguez, I. Romero, S. Jansat, M. Gómez, T. Parella, H. Stoeckli-Evans, X. Solans, M. Font-Bardia, B. Vidjayacoumar, A. Llobet, *Inorg. Chem.*, 46 (2007) 5381.
- [262] V. Arun, N. Sridevi, P. P. Robinson, S. Manju, K. K. M. Yusuff, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 304 (2009) 191.
- [263] S. Sönmez, M. Çelebi, A. Levent, I. Berber, Z. Şentürk, *J. Coord. Chem.*, 63 (2010) 848.
- [264] D. Kovala-Demertzi, M. A. Demertzis, J. R. Miller, C. S. Frampton, J. P. Jasinski, D. X. West, *J. Inorg. Biochem.*, 92 (2002) 137.
- [265] R. Farran, J. E. House Jr., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 34 (1972) 2219.
- [266] J. Perez, G. Sanchez, J. Garcia, J. L. Serrano, G. Lopez, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 66 (2001) 361.
- [267] M. C. Navarro-Ranninger, M. Gayoso-Andrae, M. A. Alario-Franco, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 14 (1978) 281.

- [268] V. A. Neto, A. E. Mauro, A. V. G. Netto, A. C. Moro, V. M. Nogueira, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 97 (2009) 57.
- [269] N. D. Ball, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *Dalton Trans.*, (2010) 632.
- [270] A. C. Moro, A. E. Mauro, S. R. Ananias, A. Stevanato, A. O. Legendre, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 87 (2007) 721.
- [271] J. Perez,, G. Sanchez, J. Garcia, J. L. Serrano, G. Lopez, *Thermochim. Acta*, 362 (2000) 59.
- [272] A. Akhavein, J. E. House, Jr., *J. Inorg. Nucl.Chem.*, 32 (1970) 1479.
- [273] D. Wyrzykowski, E. Styczeń, Z. Warnke, *Trans. Met. Chem.*, 31 (2006) 860.
- [274] E. N. Izakovich, M. L. Khidekel, *Uspekhi Khimii*, 57 (1988) 753.
- [275] C. Liu, C. Cheng, *J. Organomet. Chem.*, 420 (1991) 119.
- [276] S. Shulman, J. A. Griepentrog, *Microchem. J.*, 6 (1962) 179.
- [277] A. Drelinkiewicz, M. Hasik, M. Choczyński, *Materials Res. Bull.*, 33 (1998) 739.
- [278] F. Yilmaz, Z. Kucukyavuz, *E-Polymers*, 005 (2009) 1.
- [279] I. Mav, M. Zigon, *Polymer Bull.*, 45 (2000) 61.
- [280] J. Kriz, L. Starovoytova, M. Trchova, E. N. Konyushenko, J. Stejskal, *J. Phys. Chem. B*, 113 (2009) 6666.
- [281] R. Bogoczek, E. Kociołek-Balawejder, *Technologia Chemiczna Organiczna. Surowce i półprodukty*, Wyd. Akademii Ekonomicznej, Wrocław, 1992.
- [282] L-J. Chen, F-M. Ming, G-X. Li, Y-J. Xiang, *Kinet. Catal.*, 51 (2010) 672.
- [283] *Gmelins Handbuch der Anorganischen Chemie*, 59 (1979) 337, Springer –Verlag, New York 1979.
- [284] T. J. Mooibroek, L. Schoon, E. Bouwman, E. Drent, *Chem. Eur. J.*, 17 (2011) 13318.